Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2001-09

Zoxamide
Fongicide Zoxium® 80W, fongicide Gavel® 75DF

La matière active zoxamide et les préparations commerciales connexes, soit le fongicide Zoxium® 80W (contenant la matière active zoxamide) et le fongicide Gavel® 75DF (contenant du zoxamide et du mancozèbe), destinées à combattre le mildiou de la vigne et le mildiou de la pomme de terre, ont obtenu une homologation temporaire, aux termes de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*.

La présente note contient un sommaire des données étudiées et explique la décision qui a été prise concernant ces produits.

(also available in English)

Le 19 juillet 2001

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6602A
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

102-06608/

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) a accordé des homologations temporaires pour le zoxamide, fongicide mis au point par Rohm & Haas Canada Inc., et les préparations commerciales connexes, le fongicide Zoxium® 80W (ne contenant que du zoxamide) et le fongicide Gavel® 75DF (contenant le zoxamide et le mancozèbe, un fongicide actuellement homologué), pour combattre le mildiou de la vigne et le mildiou de la pomme de terre. Ils ont été examinés en tant que produits à risque réduit dans le cadre du programme d'examen conjoint par le Groupe de travail technique sur les pesticides de l'Accord de libre-échange nord-américain (GTT-ALENA), de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) et de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis.

Les méthodes d'analyse du zoxamide dans les milieux environnementaux sont à la disposition des organismes de recherche et de surveillance sur demande auprès de l'ARLA.

Comme condition à ces homologations temporaires, Rohm & Haas Canada Inc. procédera à des études chimiques et toxicologiques, ainsi qu'à des études de stabilité lors de l'entreposage, de chimie environnementale et de valeur, et enfin à la mise en oeuvre d'un programme de gestion environnementale. À la suite de l'examen des données obtenues, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire et demandera aux parties intéressées de lui faire part de leurs commentaires avant de prendre une décision finale quant à l'homologation du produit.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Description de la matière active et des impuretés 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciales 2
1.3 Détails relatifs aux utilisations 3

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthodes d'analyse pour la matière active telle que fabriquée 4
2.2 Méthode pour l'analyse de la formulation 4
2.3 Méthodes pour l'analyse des résidus 4

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 5
3.1 Résumé toxicologique intégré 5
3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA) 9
3.3 Dose aiguë de référence 9
3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle ou occasionnelle 9
3.5 Effets sur la santé humaine et animale, résultant de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 10
3.5.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits .. 10
3.5.2 Tiers 12
3.5.3 Travailleurs 13

4.0 Résidus 14
4.1 Sommaire sur les résidus 14

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 17
5.1 Propriétés physiques et chimiques importantes pour l'environnement 17
5.2 Transformation abiotique 17
5.3 Biotransformation 17
5.4 Mobilité 17
5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions du champ 18
5.6 Bioaccumulation 18
5.7 Sommaire sur le devenir et le comportement en milieu terrestre 18
5.8 Sommaire sur le devenir et le comportement en milieu aquatique 19
5.9 Concentrations prévues dans l'environnement 20
5.9.1 Sol 20
5.9.2 Systèmes aquatiques 20
5.9.3 Végétaux et autres sources alimentaires 20

6.0 Effets sur les espèces non visées 20
6.1 Effets sur les organismes terrestres 21
6.2 Effets sur les organismes aquatiques 22
6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées 23

6.4 Caractérisation du risque 23
6.4.1 Comportement dans l'environnement 23
6.4.2 Organismes terrestres 23
6.4.3 Organismes aquatiques 26
6.5 Atténuation des risques 26

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité 27
7.1 Efficacité 27
7.1.1 Usages prévus 27
7.1.2 Mode d'action 28
7.1.3 Efficacité contre les organismes nuisibles 29
7.2 Phytotoxicité pour les plantes visées 34
7.3 Pérennité 34
7.3.1 Recensement des solutions de rechange 34
7.3.2 Compatibilité avec les pratiques courantes de lutte antiparasitaire, notamment la lutte antiparasitaire intégrée (LAI) 34
7.3.3 Contribution à la réduction du risque 34
7.3.4 Renseignements sur le développement réel ou potentiel de la résistance 35
7.4 Conclusions 36

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 37
8.1 Conclusions 38

9.0 Décision réglementaire 38

Références bibliographiques 40

Liste d'abréviations 42

Annexe I Méthode d'analyse 45
Tableau 1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée 45
Tableau 2 Méthode pour l'analyse de la préparation 45
Tableau 3 Méthodes pour l'analyse des résidus 46

Annexe II Sommaire des études de toxicité avec le zoxamide 47

Annexe III Résidus 59

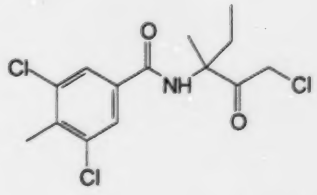
Annexe IV Évaluation environnementale 65
Tableau 1 Résumé des données sur le devenir dans un milieu terrestre 65
Tableau 2 Résumé des données sur le devenir et la transformation dans un milieu aquatique 65
Tableau 3 Résumé des données sur le devenir et la transformation en milieu terrestre 66

Tableau 4 Valeurs maximales pour les CEP de zoxamide sur les végétaux et d'autres sources alimentaires immédiatement après l'application à la dose maximale de l'étiquette canadienne, soit 750 g m. a./ha 66
Tableau 5 Résumé des données de toxicité du zoxamide pour les organismes terrestres 67
Tableau 6 Résumé de l'évaluation du risque pour les organismes terrestres 68
Tableau 7 Résumé des données de toxicité du zoxamide pour les organismes aquatiques 68
Tableau 8 Résumé de l'évaluation du risque pour les organismes aquatiques 69

Annexe V Sommaire des études d'efficacité et de pérennité 71
Tableau 1 Résumé des propositions et des recommandations pour l'étiquette du fongicide Gavel® 75DF 71
Tableau 2 Résumé des propositions et des recommandations pour l'étiquette du fongicide Zoxium® 80W 72
Tableau 3 Recensement des solutions de rechange : mildiou de la pomme de terre 73
Tableau 4 Recensement des solutions de rechange : mildiou de la vigne 75

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active et des impuretés

Matière active :	Zoxamide
Fonction :	Fongicide
Nom chimique :	
Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) :	3,5-Dichloro-*N*-(3-chloro-1-éthyl-1-méthylacétonyl)-*p*-toluamide
Chemical Abstracts Service (CAS) :	3,5-Dichloro-*N*-(3-chloro-1-éthyl-1-méthyl-2-oxopropyl)-4-méthylbenzamide
Numéro CAS :	156052-68-5
Formule moléculaire :	$C_{14}H_{16}NO_2Cl_3$
Masse moléculaire :	336,65
Formule développée :	
Pureté nominale de la m. a. :	Concentration (nominale) de 98 % de zoxamide (la production à l'échelle réelle donnera une concentration nominale de 97 %).
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	Le zoxamide de qualité technique ne renferme aucune impureté ni aucun microcontaminant faisant partie des substances toxiques de la liste de la Voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST). Aucune nitrosamine n'a été décelée et on ne prévoit pas la présence de nitrosamine dans ce produit.

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active et des préparations commerciales

Produit technique

Propriété	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Fine poudre blanche	
Odeur	Rappelant la réglisse	
Température ou plage de fusion	159,5-161,0 °C, avec transformation chimique irréversible	
Température ou plage d'ébullition	s/o	
Masse volumique Masse volumique apparente par tassement Masse volumique en écoulement	1,38 at 20 °C 0,498 g/mL 0,371 g/mL	
Pression de vapeur à 25 °C	1,52 x 10^{-7} Pa	Non volatil dans les conditions du champ
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	7,52 x 10^{-5} Pa·m^3/mole	Non volatil à partir de l'eau et du sol humide
Spectre d'absorption dans l'UV/visible	Condition / λ max. (nm) Neutre 212,0 241,2 Acide 212,4 241,4 Alcalin 218,2 244,8	Phototransformation improbable aux longueurs d'onde que l'on retrouve dans l'environnement
Solubilité dans l'eau à 20 °C	0,681 ppm ± 0,017	Très peu soluble
Solubilité dans les solvants organiques à 20 °C	Solvant / g/L acétate d'éthyle 20,0 acétone 55,7 xylène 1,56 *n*-octanol 6,49 *n*-heptane 0,038 1,2-dichloroéthane 12,5	
coefficient de partage *n*-octanol-eau	log K_{oe} = 3,76 ± 0,04	Faible potentiel de bioaccumulation
Constante de dissociation	Le pK_a n'a pu être déterminé en raison de la faible solubilité dans l'eau	
Stabilité (température, métal)	Stable à température et à pression élevées, seul ou en présence d'acier inoxydable 316 L, d'acier au carbone, de fer II ou de fer III ajoutés	

Préparation commerciale : Zoxium® 80W, fongicide agricole

Propriétés	Résultats
Couleur	Tan à gris clair
Odeur	Douce-légère
État physique	Poudre
Type de formulation	Poudre mouillable (WP)
Garantie	80 %, valeur nominale
Produits de formulation	La préparation ne contient aucun produit de formulation faisant partie des composés de la liste 1 de l'EPA ou des substances de la voie 1 de la PGST.
Contenant et description	Sac en papier revêtu de plastique
Masse volumique	0,22 g/mL, sans contrainte 0,30 g/mL, tassée
pH d'une dispersion à 1 % dans l'eau	8,8
Action oxydante ou réductrice	Aucun des constituants n'est un agent réducteur ou oxydant
Stabilité pendant l'entreposage	Stable après 2 semaines à 54 °C dans un contenant commercial ou similaire. En 2001, on devrait avoir les données de stabilité après un entreposage de 1 an.
Risque d'explosion	Aucun

1.3 Détails relatifs aux utilisations

La nouvelle matière active Zoxamide perturbe le cytosquelette microtubulaire et arrête la division nucléaire en se liant spécifiquement à la tubuline. Deux préparations commerciales contenant du zoxamide ont été examinées en vue de leur homologation, le fongicide Zoxium® 80W, une poudre mouillable (WP) contenant 80 % de zoxamide, et le fongicide Gavel® 75DF, une pâte granulée (DF) contenant 8,3 % de zoxamide et 66,7 % de mancozèbe. Le fongicide Zoxium® 80W a été homologué comme produit à appliquer après mélange en cuve avec le fongicide Dithane® DG Rainshield NT (mancozèbe) pour combattre la brûlure alternarienne et le mildiou de la pomme de terre, et seul pour combattre le mildiou de la vigne. En plus, pour combattre le blanc et la pourriture noire de la vigne, le fongicide Zoxium® 80W peut être utilisé, mélangé en cuve avec le fongicide Nova® 40W (myclobutanil). Le fongicide Gavel® 75DF est homologué pour combattre la brûlure alternarienne et le mildiou de la pomme de terre ainsi que le mildiou de la vigne.

2.0 Méthodes d'analyse

Voir les tableaux récapitulatifs de l'annexe II.

2.1 Méthodes d'analyse pour la matière active telle que fabriquée

La matière active a été dosée par chromatographie liquide haute performance (CLHP). Les impuretés connexes (> 0,1 %) ont été dosées par chromatographie en phase gazeuse (CG) et CLHP. Les méthodes ont été validées de façon satisfaisante.

2.2 Méthode pour l'analyse de la formulation

Une méthode par CLHP totalement validée a servi à doser la matière active dans les fongicides agricoles Zoxium® 80W et Gavel® 75DF. Le mancozèbe dans le fongicide agricole Gavel 75DF a été dosé grâce à une méthode utilisant la libération de CS_2. Il s'agit là de la seule méthode disponible pour le dosage du mancozèbe et elle a été jugée acceptable.

2.3 Méthodes pour l'analyse des résidus

MÉTHODES ANALYTIQUES : MATRICES VÉGÉTALES ET ANIMALES
CG avec détecteur à capture d'électrons (CG-DCE) et CG avec détecteur discriminateur de masse (CG-DDM). Résidu préoccupant (RP) : résidu de zoxamide comme tel, soit le 3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-éthyl-1-méthylacétonyl)-*p*-toluamide, pour la vigne; résidus combinés de zoxamide et de ses métabolites, soit l'acide 3,5-dichloro-1,4-benzènedicarboxylique (désigné par la compagnie sous le nom de code RH-141455 ou RH 1455) et l'acide 3,5-dichloro-4-hydroxyméthylbenzoïque (RH-141452 ou RH-1452), pour la pomme de terre.

Matrice	Vigne					
	raisins	jus	raisins secs			
Limite de quantification (LQ)	0,01	0,01	0,01			
Récupération : moyenne (%) ± E-T	91,5 ± 15,8	Moy. : 109	Moy. : 107			
Matrice	**Pomme de terre (somme de trois métabolites)**					
	tubercule	flocons	croustilles	pelure		
Limite de quantification (LQ)	0,06	0,06	0,06	0,06		
Récupération : moyenne (%) ± E-T	81,5 - 92,3 ±13,3 -19	103 ± 13	93,2 ± 9,9	87 - 127		

Matrice	Bétail laitier et volaille					
	Lait	Viande maigre	Lipides	Oeufs	Foie	Reins
Limite de quantification (LQ)	Aucune méthode présentée					
Récupération : moyenne (%) ± E-T	Sans objet					

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

Voir les tableaux récapitulatifs de l'annexe II.

3.1 Résumé toxicologique intégré

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

Le zoxamide est rapidement et largement absorbé, métabolisé et excrété. Environ 61 % de la dose administrée est absorbée par voie systémique. L'absorption est moins complète chez les groupes traités à dose élevée. Les concentrations plasmatiques atteignent un pic environ 8 h après l'administration de la dose. Les concentrations de résidus sont maximales dans les organes associés à l'absorption (foie, estomac, intestins). Le métabolisme se produit comme suit : hydrolyse primaire, réactions via le glutathion et déshalogénation réductrice; oxydation secondaire du méthyl du noyau aromatique et de la chaîne aliphatique latérale; conjugaisons de l'acide glucuronique et de l'aminoacide terminaux. Il semble y avoir induction du métabolisme (glutathion-transférase et (ou) glutathion comme cofacteur). L'élimination dans le plasma se fait en deux phases, avec une demi-vie de 12-14 h. Aucun résidu n'est décelé dans l'air expiré. En tout, 32 métabolites distincts sont caractérisés dans l'urine et les fèces; aucun métabolite, autre que le composé initial, ne représente à lui tout seul plus de 10 % de la dose administrée. Plus de 85 % de la dose administrée dans les études utilisant une dose unique sont excrétés en l'espace de 24-48 h; la principale voie d'excrétion est hépatobiliaire. On n'observe aucun signe d'accumulation du composé initial ni de ses métabolites. Il n'y a pas de différences apparentes liées au sexe.

Les deux principaux métabolites dans la pomme de terre (RH-141452 et RH-141455), qui ne représentent qu'une importance mineure chez le rat, ont été étudiés dans le cadre de recherches séparées sur le métabolisme. Plus de 97 % de la dose administrée (RH-141452) est excrétée en l'espace de 24 h. Plus de 94 % est éliminée sans aucun changement dans l'urine. Les deux conjugués glucuronides et le conjugué de la glycine (~ 3 % de la dose administrée) sont présents dans l'urine. Une fraction additionnelle de 1,6 % de la dose administrée est excrétée sans aucun changement par les fèces. L'excrétion de RH-141455 est plus lente : 47 % de la dose administrée est excrétée en l'espace de 24 h, et 32 % supplémentaires entre 24 et 48 h. Plus de 92 % de la dose administrée est récupérée (env. 73 % dans les fèces, 11 % dans l'urine et 9 % dans le liquide de rinçage de la cage) sous forme de RH-141455 non modifié (> 96 %).

Mécanisme d'action

Les composés RH-117281 et RH-54032, de type benzamide anti-tubuline (BAT), c.-à-d. inhibant la formation de tubuline, empêchent la division nucléaire chez le champignon oomycète *Phytophthora capsici* par perturbation des microtubules cellulaires, résultant de la liaison covalente très spécifique formée avec la sous-unité β de la tubuline. Des essais in vitro d'assemblage microtubulaire montrent qu'il y a inhibition de l'assemblage par RH-117281 et RH-54032 dans le cadre d'un processus inhabituel nécessitant une incubation prolongée avec la tubuline. Le RH-117281 possède, au niveau de l'inhibition de l'assemblage microtubulaire et de la croissance des cellules du lymphome de souris, un pouvoir comparable au carbendazim; le même RH-117281 est beaucoup moins actif que la colchicine ou la vinblastine. Comme dans les expériences de marquage de cellule entière, la liaison du RH-54032 radiomarqué à la tubuline bovine isolée montre que la sous-unité β intervient dans le processus. Cependant, la fixation non spécifique, supposée être covalente dans les conditions de l'essai, forme une liaison avec d'autres protéines dans l'essai sur les cellules du lymphome de souris. Étant donné que la liaison du RH-54032 radiomarqué à la tubuline isolée se trouve fortement inhibée par la colchicine, la podophyllotoxine et le nocodazole, mais non par la vinblastine, il semble probable que le BAT se fixe au site de liaison de la tubuline avec la colchicine, ou près de celui-ci.

Toxicité aiguë

Le zoxamide technique, pur à 98 %, est considéré comme exerçant une faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et respiratoire chez les rats CDBR (dose létale par voie orale pour 50 % des individus [DL_{50}] > 5,0 g/kg m. c.; par voie cutanée, DL_{50} > 2,0 g/kg de m. c.; par voie respiratoire, concentration létale pour 50 % des individus [CL_{50}] > 5,0 mg/L) et par voie orale chez les souris CD-1 (DL_{50} > 5,0 g/kg m. c.). Il n'est pas irritant lorsqu'il est appliqué sur la peau, mais légèrement irritant pour les yeux des lapins néo-zélandais blancs (NZW). Les résultats des essais de sensibilisation de la peau, avec le test de maximisation et le test de Buehler, montrent que la matière de qualité technique est un sensibilisateur cutané puissant.

La toxicité orale aiguë des deux principaux métabolites de la pomme de terre (RH-141452 et RH-141455), qui sont des métabolites d'importance mineure chez le rat, a été évaluée dans le cadre d'études distinctes sur la toxicité orale aiguë chez la souris CD-1. La DL_{50} par voie orale, observée pour les deux métabolites, est supérieure à 5000 mg/kg de m. c.

La formulation du fongicide Zoxium® 80W, contenant 80 % de zoxamide, est considérée comme exerçant une faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et respiratoire chez les rats CDBR (par voies orale et cutanée, DL_{50} > 5,0 g/kg de m. c.; par voie respiratoire, CL_{50} > 3,8 mg/L). Elle est modérément irritante lorsqu'elle est appliquée sur la peau de lapins NZW, et elle exerce une irritation minime par instillation dans les yeux de la même espèce. Les résultats des essais de sensibilisation de la peau chez les cobayes, par la méthode de Buehler, sont positifs.

Les produits de formulation figurent sur la liste 3 ou 4B de l'EPA et (ou) sur la liste des produits homologués au Canada et ils ont été considérés comme acceptables pour utilisation.

La formulation du fongicide Gavel® 75DF, contenant 66,7 % de mancozèbe et 8,3 % de zoxamide, est considérée comme exerçant une faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et respiratoire chez les rats CDBR (par voie orale et cutanée, DL_{50} > 5,0 g/kg m. c.; par voie respiratoire, CL_{50} > 5,1 mg/L). Elle exerce une irritation minime lorsqu'elle est appliquée sur la peau de lapins NZW, ainsi que par instillation dans les yeux de la même espèce. Les résultats des essais de sensibilisation de la peau chez les cobayes, par la méthode de Buehler, sont positifs.

Les produits de formulation figurent sur la liste 3, 4A ou 4B de l'EPA et (ou) sur le registre des produits homologués au Canada et ils ont été considérés comme acceptables pour utilisation.

Toxicité à court et à long termes

Une étude avec exposition cutanée à court terme révèle une forte irritation de la peau et des signes de réponse immunitaire systémique chez tous les groupes de rats albinos après des applications répétées de zoxamide sur la peau rasée. On n'a pas déterminé la concentration sans effet nocif observable (CSENO), et le la concentration effet nocif observable (CENO) était < 150 mg/kg m. c. par jour. Parmi les signes cliniques, il y a la gale. La peau traitée montre de l'hyperplasie, de l'hyperkératose et de l'inflammation. Autres constatations au niveau du derme : hyperplasie des glandes sébacées, infiltrations cellulaires inflammatoires mixtes (leucocytes mononucléaires et granulocytes) et vasculite et (ou) péri-vasculite dans le derme profond. La péri-vasculite et la vasculite touchent les vaisseaux de taille petite à moyenne et sont caractérisées par l'infiltration de cellules inflammatoires mononucléaires et polynucléaires dans la paroi des vaisseaux et dans les zones péri-vasculaires. Étant donné que la matière de qualité technique n'est pas un irritant dermique dans les études de toxicité aiguë, il s'agit probablement d'une réaction de sensibilisation dermique.

Dans les études de toxicité subchronique (90 jours, une année) et chronique par voie alimentaire, le zoxamide présente peu de signes de toxicité en dessous des doses limites (1000 mg/kg m. c. par jour). Les chiens sont l'espèce la plus sensible. Dans la plupart des études où un effet est observé, les femelles semblent plus sensibles. Dans une étude de 90 jours, le zoxamide altère le foie des chiens, avec notamment une augmentation de la masse hépatique à 322 mg/kg m. c. par jour, et il est également à l'origine d'une hypertrophie des cellules hépatiques, de légères réductions des concentrations sériques d'albumine et d'une faible hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes à 1055 mg/kg m. c. par jour (dose limite). Après une année de traitement de chiens à des doses similaires, des effets comparables sont observés au niveau de la masse hépatique, de l'hypertrophie hépatocellulaire, de l'albumine sérique et de la masse thyroïdienne. De plus, la phosphatase alcaline (PA) sérique augmente sensiblement, ce qui montre qu'une certaine toxicité s'exerce sur le système hépatobiliaire. Ces observations représentent une progression d'un changement adaptatif associé au métabolisme et à la détoxification du

composé vers une légère toxicité après une année de traitement à la dose limite de 1000 mg/kg m. c. par jour. Rien ne semble indiquer l'existence d'un organe cible ni chez les rats ni chez les souris. Les CSENO dans les études de 90 jours, pour les souris, les rats et les chiens, sont respectivement ≥1666, ≥1509 et de 62 mg/kg m. c. par jour; dans une étude de 12 mois avec les chiens, la CSENO est de 48 mg/kg m. c. par jour.

Les études à long terme avec les rats et les souris n'ont révélé aucun signe de pouvoir oncogène induit par le traitement, quel que soit le niveau de dose. On a choisi comme CSENO pour la toxicité chronique et le pouvoir oncogène la dose maximale expérimentée aussi bien avec les souris qu'avec les rats, soit respectivement 1289 et 1331 mg/kg m. c. par jour.

Génotoxicité

Aucun signe de potentiel mutagène n'est observé in vitro pour le zoxamide technique dans le test de mutation bactérienne d'Ames, sans ou avec activation métabolique. Dans les conditions d'un essai de mutation génique sur des cellules de mammifères in vitro (cultures de cellules normales [HGPRT$^+$] d'ovaires d'hamster chinois [OHC]), le zoxamide technique a été considéré comme non mutagène pour les mutations ponctuelles, les mutations modifiant le cadre de lecture et les délétions. Le zoxamide, lors d'un essai avec des OHC, avec ou sans activation métabolique, ne révèle aucun potentiel clastogène. On observe une augmentation de l'incidence du nombre d'aberrations chromosomiques, avec et sans activation métabolique. Cependant, dans une étude in vivo, le zoxamide technique n'induit pas de micronoyaux lors d'un test du micronoyau avec des souris, ce qui montre que l'observation concernant le nombre d'aberrations chromosomiques in vitro n'est pas alarmant. Dans une étude complémentaire, des équivalents de zoxamide se répartissent dans la moelle osseuse de souris à des concentrations atteignant un maximum de 55 ppm. D'après les données fournies, le zoxamide technique n'a pas été considéré comme génotoxique dans les conditions des tests réalisés.

Les deux principaux métabolites du zoxamide (RH-141452 et RH-141455) dans la pomme de terre ont été soumis au test de mutation bactérienne d'Ames. Ce test in vitro, avec ou sans activation métabolique, n'a révélé aucun pouvoir mutagène dans le cas du zoxamide technique.

Toxicité pour le développement et la reproduction

Des études de toxicité pour le développement chez le rat et le lapin et une étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations chez le rat montrent que le zoxamide n'est pas tératogène et n'altère pas la reproduction. Aucun effet attribuable au traitement n'est noté ni dans les études de tératogénicité ni dans l'étude sur la reproduction à des doses égales ou supérieures à la valeur limite de 1000 mg/kg m. c. par jour. La CSENO pour le développement aussi bien chez le rat que chez le lapin est ≥ 1000 mg/kg m. c. par jour. La CSENO pour la reproduction chez le rat est ≥ 2091 mg/kg m. c. par jour, et la CSENO systémique pour la mère est de 409 mg/kg m. c. par jour d'après une légère augmentation de la masse corporelle pendant la phase de pré-accouplement seulement.

Neurotoxicité
Des études de neurotoxicité aiguë et à court terme (90 jours) avec le rat n'ont révélé aucun potentiel neurotoxique pour le zoxamide. La CSENO dans l'étude de neurotoxicité aiguë est ≥ 1976 mg/kg m. c., et la CSENO de l'étude de neurotoxicité de 90 jours est ≥ 1509 mg/kg m. c. par jour.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible (DJA)

La CSENO la plus faible dans l'étude d'une année avec le chien était de 48 mg/kg m. c. par jour, basée sur les effets hépatiques attribuables au traitement (augmentation de la masse, hypertrophie hépatocellulaire, diminution de l'albumine sérique, augmentation de la PA sérique) et sur les effets thyroïdiens (augmentation de la masse, hypertrophie des cellules folliculaires) dans les études avec le chien aussi bien de 3 que de 12 mois. Pour le calcul de la dose journalière admissible (DJA), un facteur d'incertitude (FI) de 100 est proposé. Aucun facteur d'incertitude supplémentaire n'est justifié.

La DJA proposée est calculée selon la formule suivante :

$$\text{DJA} = \frac{\text{CSENO}}{\text{FI}} = \frac{48 \text{ mg/kg m. c. par jour}}{100} = 0{,}48 \text{ mg/kg m. c. par jour de zoxamide}$$

3.3 Dose aiguë de référence

Il n'est pas nécessaire d'établir une DAR, vu qu'il n'y a aucun signe de toxicité aiguë lors de l'exposition par voie orale, cutanée ou respiratoire.

3.4 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition professionnelle ou occasionnelle

Le zoxamide exerce une faible toxicité par toutes les voies d'exposition (cutanée, orale, respiratoire) lors des études de toxicité aiguë et de celles avec administration répétée de doses. Il n'y a aucun signe de pouvoir cancérigène, de neurotoxicité, de toxicité pour le développement ou la reproduction, ou encore de sensibilité accrue chez les jeunes, avant ou après la naissance. L'administration répétée de doses aux rats, aux souris et aux lapins a permis de déterminer des CSENO égales ou supérieures à la dose limite de 1000 mg/kg m. c. par jour. Le chien est plus sensible lors des études avec administration répétée de doses; des CSENO de 62 et 48 mg/kg m. c. par jour ont été obtenues respectivement dans les études de 90 jours et de 1 an. Ces CSENO sont fondées sur la baisse de la consommation de nourriture et de la masse corporelle ou sur la baisse du gain en masse corporelle et sur les changements adaptatifs au niveau du foie. Rien ne semble montrer que la toxicité augmente avec la durée de l'exposition, et rien n'indique que l'une quelconque des voies d'exposition entraîne une toxicité plus grande comparativement à d'autres voies; une évaluation du risque spécifique à la voie n'est pas requise.

D'après le profil de toxicité et la durée de court à moyen terme de l'exposition, la CSENO de 62 mg/kg m. c. par jour a été choisie comme la plus appropriée pour

l'évaluation du risque professionnel par voie systémique. Une marge d'exposition (ME) de 100 est considérée comme suffisante.

Le zoxamide technique est un irritant modéré pour les yeux, et il n'est pas un irritant cutané. Le fongicide Gavel® 75DF est un irritant minime pour les yeux et la peau. Le fongicide Zoxium® 80W est un irritant modéré pour la peau et un irritant minime pour les yeux. Le zoxamide technique est un puissant sensibilisateur cutané aussi bien dans le test de Buehler que dans le test de maximisation avec le cobaye. Enfin, une réaction de sensibilisation a été observée lors d'une étude de toxicité cutanée de 28 jours avec le rat. Les deux préparations commerciales sont elles aussi des sensibilateurs cutanés.

Étant donné que le zoxamide est un sensibilisateur cutané puissant, on pourrait prévoir une incidence relativement plus élevée de cas de sensibilisation chez les travailleurs exposés, comparativement à des sensibilisateurs légers. De plus, il est possible que le zoxamide présente un risque de sensibilisation lors d'une exposition par voie respiratoire. Ces craintes sont fondées sur plusieurs observations : puissance de la réaction de sensibilisation cutanée; hapténisation potentielle; réactions allergènes pouvant se produire après sensibilisation par voie cutanée. Il n'existe aucune information dans la base de données toxicologiques permettant d'évaluer cet effet potentiel. Il n'existe actuellement aucun modèle animal validé pour l'étude du potentiel de sensibilisation par voie respiratoire. Parmi les réactions de sensibilisation par inhalation, on peut citer la rhinite, l'alvéolite pulmonaire et l'asthme. L'incidence et la virulence des réactions peuvent être plus élevées chez les individus atopiques, c.-à-d. ceux qui sont prédisposés aux réactions allergiques.

3.5 Effets sur la santé humaine et animale, résultant de l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.5.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits

Les préparations commerciales, soit le fongicide Zoxium® 80W (formulation WP renfermant 80 % de zoxamide) et le fongicide Gavel® 75DF (formulation DF renfermant 8,3 % de zoxamide), sont proposées pour protéger les pommes de terre et la vigne. L'application sur les pommes de terre peut être réalisée par pulvérisation au sol ou aérienne. L'application sur la vigne se fait grâce à des appareils à jet d'air. La dose maximale de fongicide Zoxium® 80W est de 187 g m. a./ha pour les pommes de terre (maximum de six applications par saison) et de 224 g m. a./ha pour la vigne (maximum de huit applications par saison). La dose maximale de fongicide Gavel® 75DF est de 187 g m. a./ha pour chacune des deux cultures (maximum de six applications par saison).

Absorption cutanée

On a procédé à une étude d'absorption cutanée avec des rats mâles en utilisant une formulation WP similaire au fongicide Zoxium® 80W ainsi qu'une formulation de type pâte fluide. La formulation WP a été jugée la plus pertinente tant pour le fongicide Zoxium® 80W que pour le fongicide Gavel® 75DF. L'absorption après 10 h d'exposition

est de 8,8 %. L'étude n'a pas permis d'évaluer le devenir des résidus fixés sur la peau (5,7 %), qui sont donc considérés aptes à l'absorption et inclus dans la dose absorbée.

Évaluation de l'exposition
D'après le mode d'utilisation proposé (jusqu'à six à huit applications par saison), tant les agriculteurs que les spécialistes peuvent être exposés de façon temporaire (c.-à-d. pendant la saison de croissance).

Les évaluations de la Base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides (BDEMP, version 1.1) [connue également sous Pesticide Handler's Exposure Database (PHED, Version 1.1) ont été effectuées pour obtenir des estimations de l'exposition professionnelle des personnes qui mélangent, transvasent et appliquent les produits et qui portent une seule couche de vêtement, ainsi que des gants lors du mélange et du transvasement. Les sous-ensembles du PHED sont généralement conformes aux critères de l'ALENA en ce qui concerne les estimations faites dans le cadre du PHED, et ils constituent donc une base adéquate pour l'estimation de l'exposition professionnelle dans le cadre des utilisations proposées. Le PHED ne comprend pas de données à partir desquelles on peut évaluer l'exposition pendant les activités de nettoyage et de réparation; l'exposition potentielle pendant ces activités n'est donc pas incluse dans les estimations. De plus, il n'est pas possible de quantifier la variabilité des estimations de l'exposition par le PHED.

D'après les estimations de l'exposition données par le PHED, et une valeur d'absorption cutanée de 8,8 %, les estimations de l'exposition ont été déterminées pour les scénarios suivants :

- agriculteurs mélangeant, transvasant et appliquant le fongicide Zoxium® 80W ou le fongicide Gavel® 75DF par pulvérisation au sol sur 65 ha de pommes de terre par jour à 0,187 kg m. a./ha
- spécialistes mélangeant, transvasant et appliquant le fongicide Zoxium® 80W ou le fongicide Gavel® 75DF par pulvérisation au sol sur 400 ha de pommes de terre par jour à 0,187 kg m. a./ha
- mélange et transvasement de fongicide Zoxium® 80W ou de fongicide Gavel® 75DF pour pulvérisation aérienne sur 400 ha de pommes de terre par jour à 0,187 kg m. a./ha
- pulvérisation aérienne de fongicide Zoxium® 80W ou de fongicide Gavel® 75DF sur 400 ha de pommes de terre par jour à 0,187 kg m. a./ha
- agriculteurs mélangeant, transvasant et appliquant le fongicide Zoxium® 80W par jet d'air sur 20 ha de vigne à 0,224 kg m. a./ha
- agriculteurs mélangeant, transvasant et appliquant le fongicide Gavel® 75DF par jet d'air sur 20 ha de vigne à 0,187 kg m. a./ha

Pour le fongicide Zoxium® 80W, tant l'inhalation que l'absorption par la peau sont d'importantes voies d'exposition; l'inhalation représente jusqu'à 60 % de la dose totale absorbée. D'après une analyse (fournie par le demandeur d'homologation) granulométrique des particules dispersées de la formulation de fongicide Zoxium® 80W, jusqu'à 50 % de la dose peut être inhalée dans la région alvéolaire chez l'homme. Dans le cas du fongicide Gavel® 75DF, c'est l'absorption par la peau qui est la principale voie d'exposition; la voie respiratoire représente environ 10 à 15 % de la dose totale absorbée. La pression de vapeur du zoxamide est très faible, ce qui rend négligeable l'exposition par la vapeur.

Les ME basées sur l'exposition systémique totale journalière (absorption cutanée et respiratoire) et sur la CSENO de 62 mg/kg m. c. par jour de l'étude de toxicité de 90 jours avec le chien sont présentées ci-dessous.

Scénario d'exposition	Fongicide Zoxium® 80W		Fongicide Gavel® 75DF	
	Exposition journalière[a] (µg/kg m. c. par jour)	Marge d'exposition	Exposition journalière[a] (µg/kg m. c. par jour)	Marge d'exposition
Pulvérisation au sol, agriculteur; mélange, transvasement et application; pommes de terre 65 ha/jour à 0,187 kg m. a./ha	23,3	2661	3,6	17222
Pulvérisation au sol, spécialiste; mélange, transvasement et application; pommes de terre 400 ha/jour à 0,187 kg m. a./ha	143	434	22	2818
Pulvérisation aérienne; mélange, transvasement; pommes de terre 400 ha/jour à 0,187 kg m. a./ha	138,2	449	17,2	3605
Pulvérisation aérienne, application; pommes de terre 400 ha/jour à 0,187 kg m. a./ha	1,1	56364	11	5636
Jet d'air, mélange, transvasement et application; vigne 20 ha à 0,187 kg m. a./ha	s.o.	s.o.	5,3	11698
Jet d'air, mélange, transvasement et application; vigne 20 ha à 0,224 kg m. a./ha	13,6	4559	s.o.	s.o.

[a] Dose absorbée par voie cutanée + respiratoire (en supposant que l'absorption cutanée = 8,8 % et que l'absorption respiratoire = absorption via le tractus gastro-intestinal). Les personnes procédant au mélange-transvasement portent des pantalons, des chemises à manches longues et des gants.

Ces ME pour la toxicité systémique ont été jugées acceptables pour tous les scénarios.

3.5.2 Tiers

Pour les scénarios d'utilisation proposés en agriculture, l'exposition des tiers devrait être minime.

3.5.3 Travailleurs

Les évaluations de l'exposition cutanée systémique post-traitement ont été obtenues par l'intermédiaire d'estimations à 1 niveau (EPA Standard Operating Procedure for Residential Risk Assessment, 1997), en supposant à la fois des applications multiples et la dissipation dans l'environnement (10 % par jour) et en y incorporant une absorption cutanée de 8,8 %. L'exposition par inhalation post-traitement devrait être négligeable.

Pour les deux cultures, les diverses activités lors du retour au champ interviennent à divers stades de la croissance. Dans le cas des pommes de terre, la surveillance sur le terrain représente une activité fréquente avec contact foliaire; le coefficient de transfert pour cette activité (1500 cm^2/h) a servi aux fins de l'évaluation à 1 niveau. Dans le cas de la vigne, le coefficient de transfert le plus élevé (10 000 cm^2/h) a été associé à la mise en place et au redressement d'échalasses dans les vignes pour raisins de table, à un stade avancé de développement du feuillage; l'évaluation de l'exposition lors du retour au champ a donc été fondée sur cette activité. D'après la nature des activités de retour au champ et le régime d'application proposé, l'exposition lors du retour au champ serait intermittente pendant une période de durée courte à intermédiaire.

Dans le cas de la surveillance au champ pour les pommes de terre, on estime que l'exposition est maximale (10,7 μg/kg m. c. par jour) après six applications soit de fongicide Zoxium® 80W soit de fongicide Gavel® 75DF, à 187 g m. a./ha, à des intervalles de 7 jours. Pour ce qui est des travailleurs de retour à la vigne, on estime que l'exposition maximale après huit applications de fongicide Zoxium® 80W, à 224 g m. a./ha, à des intervalles de 10 jours, est de 69,2 μg/kg m. c. par jour. L'exposition maximale résultant de six applications de fongicide Gavel® 75DF, à 187 g m. a./ha, à des intervalles de 7 jours, est de 71,2 μg/kg m. c. par jour. Ces estimations de l'exposition sont considérées comme prudentes, vu qu'on a pris la dose maximale d'application, l'intervalle minimal entre deux applications et le nombre maximal d'applications proposés sur les étiquettes provisoires.

Les ME, basées sur une exposition cutanée systémique et sur une CSENO de 62 mg/kg m. c. par jour, proviennent de l'étude de toxicité de 90 jours avec le chien et sont présentées ci-dessous.

Scénario d'exposition	Fongicide Zoxium® 80W		Fongicide Gavel® 75DF	
	Exposition journalière[a] (μg/kg m. c. par jour)	ME	Exposition journalière[a] (μg/kg m. c. par jour)	ME
Surveillance, pommes de terre	10,7	5794	10,7	5794
Retour des travailleurs, vigne	69,2	896	71,2	871

a Dose absorbée par voie cutanée + respiratoire (en supposant que l'absorption cutanée = 8,8 % et que l'absorption respiratoire = absorption via le tractus gastro-intestinal). Les personnes procédant au mélange-transvasement portent des pantalons, des chemises à manches longues et des gants.

Ces ME ont été considérées comme acceptables pour la toxicité systémique.

4.0 Résidus

Voir les tableaux récapitulatifs de l'annexe III.

4.1 Sommaire sur les résidus

On a procédé à des études du métabolisme végétal (vigne et pommes de terre) et animal (chèvre) à l'aide de zoxamide marqué uniformément sur le noyau phényle. Dans la vigne, le résidu est principalement présent sous forme du composé initial. Les concentrations du composé initial sont de ~0,4 ppm, ce qui correspond à un traitement de la vigne équivalent à trois fois les bonnes pratiques agricoles (BPA). Les produits mineurs du clivage, décelés dans cette étude, proviennent de la coupure de la liaison peptidique et de l'oxydation ultérieure. Par contre, il n'y a aucune trace du composé initial dans le tubercule de pomme de terre. Le résidu radioactif total (RRT) est constitué de deux produits de clivage, le RH-1452 et le RH-1455, formés lors de la coupure de la liaison peptidique de la molécule initiale. Les concentrations de ces deux métabolites se situent dans la plage de 0,04-0,07 ppm lorsque les pommes de terre sont traitées à 1,5 x BPA. Chez les chèvres, la majeure partie (77 % du RRT) du zoxamide uniformément marqué est excreté dans l'urine et les fèces. L'accumulatioin dans les tissus se situe principalement dans les organes d'excrétion (0,36-0,45 ppm). Les concentrations maximales du la matière marquée sont mesurées dans le lait 4 jours après l'administration de la dose. La voie métabolique du zoxamide chez la chèvre lactante est complexe. Le métabolisme du zoxamide s'effectue par des voies multiples, notamment l'hydrolyse, le GHS (glutathion réduit), la déshalogénation réductrice, l'oxydation et la conjugaison avec les acides aminés et l'acide glucuronique. D'après les études sur le métabolisme végétal, le RP est défini comme étant le composé initial dans le raisin et les produits de transformation de celui-ci, et la somme du composé initial et des deux métabolites (RH-1452 et RH-1455) dans la pommet de terre et les produits de transformation de celle-ci.

Les résidus de zoxamide comme tel dans ou sur le produit agricole brut (PAB) de la vigne, les produits de transformation du raisin, le tubercule et la pelure humide de pomme de terre ont été dosés par CG-DCE. Une méthode utilisant la CG-DDM a confirmé l'identité du RP. Pour les métabolites RH-1452 et RH-1455, dans ou sur le tubercule de pomme de terre et les produits de transformation de celle-ci, la méthode CG-DMM est proposée comme méthode de dosage de départ et la méthode CG-DCE comme méthode de confirmation. La limite de détection (LD) estimative et la LQ validée pour l'analyse des résidus de zoxamide sur ou dans les denrées à base de raisin étaient respectivement de 0,003 et de 0,01 ppm. La LD estimative et la LQ validée, pour l'analyse des résidus de zoxamide et de ses métabolites dans ou sur les produits à base de pomme de terre, étaient respectivment de 0,006 et de 0,02 ppm. Chaque méthode peut être employée comme méthode de confirmation pour l'autre. Les deux méthodes ont été validées à l'aide de marqueurs et d'échantillons provenant des études du métabolisme du raisin et de la pomme de terre. Ces méthodes ont également été validées par un laboratoire indépendant.

La spécificité et le pouvoir de résolution des méthodes de quantification des résidus de zoxamide et de ses métabolites acides n'ont pas été vérifiés à l'aide d'autres composés pesticides homologués pour application sur la vigne et les pommes de terre. Étant donné que l'on dispose d'une méthode spécifique (CG-DMM, permettant d'analyser trois ions pour chaque analyte), il est peu probable qu'il y ait des interférences.

La représentation géographique des données sur les résidus de la vigne est complète si on considère le nombre et l'emplacement des essais au champ. En tout, douze essais au champ ont été effectués sur trois saisons de croissance dans les principales régions de culture de vignes, avec application de deux types de formulations (WP et DF). Ces dernières ont été pulvérisées par 10 applications foliaires sur des plants de vignes bien établis et matures à chaque site d'essai. Sept essais ont eu lieu à des doses totales de 1,4 et 2,8 kg m. a./ha (1,6 x dose saisonnière maximale proposée). Dans cinq essais, les doses totales étaient de 2,24 et de 4,48 kg m. a./ha (~1,25x et 2,5x). Le demandeur d'homologation a fourni des données suffisantes sur les résidus, reflétant le mode d'utilisation maximale proposé pour le zoxamide sur la vigne. Les concentrations maximales de résidus de zoxamide dans ou sur les raisins récoltés en respectant le délai d'attente proposé (DA) de 14 jours s'établissent comme suit : *i*) 1,18 et 1,49 ppm à partir d'échantillons traités respectivement avec des formulations WP et DF, à 2,24 kg m. a./ha (1,25x); *ii*) 4,53 ppm à partir d'échantillons traités avec une formulation WP à 2,8 kg m. a./ha (1,6x); *iii*) 1,68 ppm à partir d'échantillons traités avec une formulation WP à 1,4 kg m. a./ha (0,8x); *iv*) 4,51 ppm à partir d'échantillons traités avec une formulation WP à 4,48 kg m. a./ha (2,5x); *v*) 1,74 ppm à partir d'échantillons traités avec une formulation WP à 1,8 kg m. a./ha (1,0x). Une limite maximale de résidus (LMR) de 3 ppm sera recommandée pour couvrir les résidus potentiels dans les raisins.

Douze essais au champ ont été effectués dans les principales régions de culture de la pomme de terre au Canada, avec deux types de formulations (WP et DF). La distribution géographique de ces essais canadiens ainsi que ceux effectués aux États-Unis répondent aux exigences concernant les zones d'essai, telles que spécifiées dans la directive d'homologation DIR98-02, *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. On a procédé à dix applications foliaires de ces deux formulations, avec des intervalles de 7 ± 2 jours entre deux traitements successifs, sur des plants de pommes de terre matures et bien établis, à 2,0 kg m. a./ha (0,18 lb m. a./acre par application), pour une dose saisonnière totale de 2,0 kg m. a./ha (1,8 lb m. a./acre) (1,7 x la dose saisonnière maximale de 1,12 kg m. a./ha). Aucun résidu de zoxamide ni de ses métabolites acides (RH-1452 et RH-1455) n'a été décelé au-dessus de la LQ (< 0,02 ppm) dans ou sur aucun des échantillons de pommes de terre prélevés en respectant le DA de 3 jours proposé. De plus, en tout, 16 essais ont été effectués au champ avec deux formulations (WP et DF) pendant deux saisons de croissance dans les principales régions de culture de pommes de terre aux États-Unis. À chaque site d'essai, on a procédé à 10 applications foliaires sur des plants de pommes de terre matures et bien établis Cinq essais ont été effectués à des doses totales de 1,4-2,8 kg m. a./ha (~1,1x et 2,0x la dose saisonnière maximale proposée). Onze essais ont été effectués, à des doses totales de 2,2 et 4,4 kg m. a./ha (~2,0x et 4x). Avec le DA proposé de 3 jours, la plupart des échantillons de pommes de terre traités ne renfermaient pas de résidus décelables de zoxamide, ni de ses métabolites

acides, RH-1452 et RH-1455, seuls quelques rares échantillons contenant des résidus à une teneur supérieure à la LQ (0,02 ppm). Les résidus dosés entre la LD estimative et la LQ sont présentés dans les rapports, mais ils accuseraient une variabilité de 30 %. La teneur maximale en résidus de zoxamide et de ses métabolites acides, décelés sur ou dans les pommes de terre récoltées en respectant le DA de 3 jours proposé, après des traitements à ~1,1-4,4x, était < 0,0442 ppm. Ces données justifient la LMR de 0,006 ppm retenue pour les résidus combinés de zoxamide et de ses métabolites acides (RH-1452 et RH-1455, calculés en équivalent de composé initial) dans ou sur le tubercule de pomme de terre. On proposera une LMR de 0,06 ppm comme plafond pour les résidus dans les pommes de terre.

Les résidus de zoxamide comme tel ne se concentrent pas dans le jus (clarifié ou non clarifié), produit à partir de raisins frais entiers, portant des résidus en quantités décelables. La LMR sur le PAB s'appliquera donc aux résidus de zoxamide dans le jus de raisin ou dans le vin. Il y a concentration des résidus de zoxamide dans le raisin sec par un facteur de 5,71x. Ces facteurs de concentration sont corrigés pour tenir compte de la dégradation des résidus dans le raisin sec avant l'analyse. Le facteur théorique maximal de concentration pour la transformation des raisins en grappe en raisins secs est de 4,7x (DIR98-02). Vu les incertitudes concernant la stabilité du zoxamide pendant l'entreposage au congélateur, l'ARLA a choisi l'emploi du facteur de concentration théorique (au lieu du facteur de concentration dérivé des données expérimentales) pour la recommandation d'une LMR dans les raisins secs. On recommande donc la LMR de 15,0 ppm de résidus de zoxamide sur ou dans les raisins secs.

Une étude a été présentée pour la transformation de la pomme de terre. Les résidus combinés de zoxamide et de ses métabolites acides (RH-1452 et RH-1455) étaient de 0,047 ppm dans ou sur les tubercules de pommes de terre, après plusieurs applications foliaires de la formulation WP à une dose excessive (6,25x la dose saisonnière maximale proposée). Les résidus de zoxamide et des ses métabolites acides se sont concentrés 1,20x dans les croustilles et 3,98x dans les flocons. Une LMR de 0,3 ppm est recommandée pour les résidus de zoxamide et de ses deux métabolites acides dans les granulés et les flocons de pommes de terre originaires du Canada ou importés.

Dans le cas de l'évaluation du risque chronique par voie alimentaire, l'absorption journalière potentielle (AJP) a été déterminée à l'aide des LMR dans ou sur les raisins et les pommes de terre, ainsi que des LMR spécifiques recommandées pour les fractions transformées et du DEEM® (logiciel Dietary Exposure Evaluation Model®). L'évaluation est basée sur le *Continuing Survey of Food Intake for Individuals, 1994-1998*. L'AJP, incluant une allocation de 10 % pour l'eau, est inférieure à 12 % de la dose journalière admissible (DJA = 0,48 mg/kg m. c.) pour la population totale, y compris les nourrissons et les enfants. L'utilisation proposée au Canada pour le zoxamide sur la vigne et les pommes de terre ne présente pas un risque inacceptable par voie alimentaire (aussi bien par les aliments que par l'eau), quel que soit le segment de la population, y compris les nourrissons, les enfants et les adultes.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

Voir les tableaux récapitulatifs de l'annexe IV.

5.1 Propriétés physiques et chimiques importantes pour l'environnement

Le zoxamide est peu soluble dans l'eau, ce qui indique un faible potentiel de lessivage du composé dans le sol ou d'entraînement dans les eaux de surface. La pression de vapeur du zoxamide à 20 °C montre que le composé peut être considéré comme relativement non volatil dans les conditions du champ. La constante de la loi d'Henry pour le zoxamide montre que le composé possède une volatilité intermédiaire à partir des surfaces d'eau et de sol humide. La valeur du coefficient de partage *n*-octanol-eau pour le zoxamide est indicatrice d'un faible potentiel de bioaccumulation. La constante de dissociation, pK_a, du composé n'a pas pu être mesurée. Le spectre d'absorption du zoxamide dans l'UV et le visible montre qu'il est peu probable que le composé subisse une phototransformation aux longueurs d'onde de la lumière propres à l'environnement.

5.2 Transformation abiotique

Il y a hydrolyse du zoxamide avec des demi-vies de 15,5, 15,7 et 8,1 jours respectivement à pH 4, 7 et 9, et formation de quatre produits de transformation majeurs : RH-150721, RH-24549, RH-141288 et RH-129151. Ces résultats montrent que le zoxamide n'est pas sensible à l'hydrolyse dans un grand intervalle de pH, mais qu'il est rapidement hydrolysé à pH alcalin. Les résultats des études de phototransformation sur le sol et en solution aqueuse donnent respectivement des demi-vies de ~7 et ~8 jours. Deux importants produits de transformation (RH-24549 et RH-127450) se forment sur le sol, et trois autres, importants eux aussi (RH-150721, RH-24549 et RH-139432), dans l'eau.

5.3 Biotransformation

Les résultats des études de biotransformation dans le sol, sous des conditions aérobies à 20-30 °C, donnent des demi-vies de 7-14 jours, avec formation de plusieurs produits de transformation mineurs. Dans des conditions aérobies, à 20-30 °C, on obtient une demi-vie de ~15 jours dans le sol, avec formation de deux importants produits de transformation, RH-24549 et RH-127450. Les résultats des études de biotransformation dans l'eau et les sédiments aérobies d'un système hydrographique de rivière et d'étang, à 10-20 °C, donnent des demi-vies de 6-21 jours, avec formation de deux produits de transformation majeurs, RH-127450 et RH-163353.

5.4 Mobilité

Les coefficients d'adsorption K_d et K_{co} pour le zoxamide dans cinq sols aux États-Unis se situent respectivement dans des plages de 3,4 à 25,3 et de 815 à 1431. Les valeurs de désorption K_d et K_{co} se situent respectivement dans des plages de 4,2 à 29,6 et de 927 à 1671. Ces résultats montrent que le zoxamide a une faible mobilité dans le sol. D'après

les valeurs de la pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry, la volatilisation du zoxamide ne devrait pas constituer une voie de dissipation de ce composé.

5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions du champ

Les résultats des études au champ en milieu terrestre, effectuées au Canada sur la dissipation et l'accumulation du zoxamide, montrent que ce composé n'est pas persistant dans le sol, avec des TD_{50} se situant dans une plage de 4,6 à 15 jours. D'après ces résultats, on ne prévoit pas de persistance des résidus au champ jusqu'à la prochaine saison. Cependant, les produits de transformation du zoxamide n'ont pas été caractérisés. Il n'y a aucun signe de lessivage du zoxamide à travers les diverses couches de sol. Les études de dissipation sur le terrain, effectuées aux États-Unis (Californie et New York), ont donné respectivement des valeurs TD_{50} de 5,8 et 8,2 jours. Le zoxamide a été décelé dans la couche supérieure (0-15 cm) du sol. Les produits de transformation n'ont pas été caractérisés. Les études canadiennes et américaines sont classées comme étant supplémentaires en raison de certaines carences. Les résultats des études de stabilité pendant l'entreposage n'ont pas fourni suffisamment de données sur la stabilité, pendant l'entreposage, du zoxamide et des produits de transformation dans le sol.

5.6 Bioaccumulation

Bien que la valeur du coefficient de partage *n*-octanol-eau pour le zoxamide (log Koe = 3,76) laisse supposer un certain potentiel de bioaccumulation, les résultats d'une étude de bioaccumulation avec le crapet arlequin montrent que le zoxamide a un très faible potentiel de bioaccumulation chez les organismes.

5.7 Sommaire sur le devenir et le comportement en milieu terrestre

Le zoxamide est peu soluble dans l'eau, ce qui indique un faible potentiel de lessivage du composé dans le sol ou d'entraînement dans les eaux de surface. La pression de vapeur du zoxamide à 20 °C montre que le composé peut être considéré comme relativement non volatil dans les conditions du champ. La constante de la loi d'Henry pour le zoxamide montre que le composé possède une volatilité intermédiaire à partir des surfaces d'eau et de sol humide. La valeur du coefficient de partage *n*-octanol-eau pour le zoxamide est indicatrice d'un faible potentiel de bioaccumulation. La constante de dissociation, pK_a, du composé n'a pas pu être mesurée. Le spectre d'absorption du zoxamide dans l'UV et le visible montre qu'il est peu probable que le composé subisse une phototransformation aux longueurs d'onde de la lumière propres à l'environnement.

Lors de l'hydrolyse, la demi-vie du zoxamide est de 15,5, 15,7 et 8,1 jours respectivement à pH 4, 7 et 9, avec formation de quatre produits de transformation majeurs : RH-150721, RH-24549, RH-141288 et RH-129151. L'hydrolyse sera donc une importante voie de transformation du zoxamide en milieu terrestre. La phototransformation du zoxamide sur le sol n'étant pas très importante, elle ne constituera pas une voie de transformation ou de dissipation de ce composé sur le sol.

La demi-vie du ^{14}C-zoxamide dans des sols de sable loameux ou de loam limoneux, avec des conditions aérobies, est de 14 jours pour les deux sols, avec formation de plusieurs produits de transformation mineurs. La demi-vie du ^{14}C-zoxamide dans un sol de loam sableux et des conditions anaérobies, est de ~14 jours, avec formation de deux produits de transformation majeurs, le RH-24549 et le RH-127450, et de plusieurs produits mineurs. Ces résultats permettent de classer le zoxamide comme un composé non persistant dans les sols, que les conditions soient aérobies ou anaérobies.

Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} pour le zoxamide dans différents types de sols [cinq emplacements aux États-Unis prévus à des fins d'utilisation; quatre types de texture de sol (loam, loam sableux, loam limoneux argileux et loam limoneux)] se situent respectivement dans des plages de 3,4 à 25,3 et de 815 à 1431. Les valeurs de désorption K_d et K_{co} sont similaires à celles obtenues pour l'adsorption. Les données d'adsorption indiquent que le zoxamide possède un faible potentiel de mobilité. Cependant, les valeurs de désorption K_{co} sont plus élevées que les valeurs d'adsorption K_{co}, ce qui montre qu'une fois adsorbé au sol, le zoxamide ne sera probablement pas mobile dans celui-ci.

Les résultats des études au champ en milieu terrestre, effectuées au Canada sur la dissipation et l'accumulation, montrent que le zoxamide n'est pas persistant dans le sol et qu'on ne prévoit pas retrouver le composé d'une saison à l'autre au champ. Ces résultats montrent également qu'il n'y a pas lessivage du zoxamide dans les couches inférieures du sol. Des résultats analogues ont été obtenus lors d'études en Californie et dans l'État de New York. Cependant, les études canadiennes et américaines au champ n'ont pas satisfait aux exigences concernant les lignes directrices en matière d'études au champ en milieu terrestre sur la dissipation et l'accumulation, du fait que le devenir des produits de transformation n'a pas été décrit ni déterminé et parce qu'il n'y avait pas suffisamment de données sur la stabilité du RH-7281 pendant l'entreposage. Par conséquent, ces études ont été classées dans l'information de type supplémentaire. De plus, les résultats de deux études de stabilité pendant l'entreposage n'ont pas fourni de données suffisantes sur la stabilité, pendant l'entreposage, du zoxamide et de ses produits de transformation dans le sol.

Bien que la valeur du coefficient de partage *n*-octanol-eau pour le zoxamide (log K_{oe} = 3,76) laisse supposer un potentiel de bioaccumulation, les résultats de l'étude de bioaccumulation avec le crapet arlequin montrent que le zoxamide possède un très faible potentiel de bioaccumulation chez les organismes.

5.8 Sommaire sur le devenir et le comportement en milieu aquatique

Lors de l'hydrolyse, la demi-vie du zoxamide est de 15,5, 15,7 et 8,1 jours respectivement à pH 4, 7 et 9, avec formation de quatre produits de transformation majeurs : RH-150721, RH-24549, RH-141288 et RH-129151. L'hydrolyse sera donc une importante voie de transformation du zoxamide en milieu aquatique. Il y a photolyse du zoxamide en solution aqueuse, avec une demi-vie de ~15 jours. La phototransformation pourrait donc être une voie de transformation dans la zone photique d'eaux naturelles claires.

La demi-vie du ^{14}C-zoxamide dans deux systèmes de sédiments et d'eau aérobies, à 10-20 °C, se situe dans une plage de 6 à 21 jours, avec formation de deux importants produits de transformation : RH-127450 et RH-163353. D'après ces résultats, le zoxamide est classé comme non persistant à légèrement persistant dans les sédiments et l'eau aérobies.

Les résultats d'une étude de bioaccumulation avec le crapet arlequin, *Lepomis macrochirus*, montrent que le zoxamide est rapidement absorbé et rapidement excrété par ce poisson et qu'il a un faible potentiel de bioaccumulation chez le poisson.

5.9 Concentrations prévues dans l'environnement

On a évalué les concentrations de zoxamide dans divers milieux de l'environnement à partir de calculs utilisant des scénarios d'exposition maximale. On a supposé, selon l'étiquette canadienne du fongicide Zoxium® 80W, un maximum de 8 applications par saison, à intervalle de 7 jours entre deux applications, à la dose maximale de l'étiquette, soit 0,224 kg m. a./ha. Pour ces calculs, on a également supposé une demi-vie de 15 jours sur le sol et de 21 jours dans l'eau. La valeur obtenue est appelé « dose maximale de l'étiquette ».

5.9.1 Sol

En supposant que le sol possède une masse volumique de 1,5 g/cm^3, une profondeur de 15 cm et un scénario dans lequel on applique sur le sol nu la « dose maximale selon l'étiquette », la concentration environnementale prévue (CEP) de résidus dans ce sol serait de 0,33 mg m. a./kg de sol.

5.9.2 Systèmes aquatiques

En supposant une masse volumique de 1,0 g/mL pour l'eau, une profondeur d'eau de 30 cm et un scénario dans lequel on pulvérise sur la nappe d'eau la dose maximale de l'étiquette, la CEP dans l'eau serait de 0,31 mg m. a./L d'eau.

5.9.3 Végétaux et autres sources alimentaires

Le demandeur d'homologation n'a pas présenté de données sur les concentrations de zoxamide présentes dans les cultures immédiatement après l'application. Les concentrations de résidus ont donc été évaluées à l'aide d'un nomogramme mis au point par l'EPA à partir des données de Hoerger et Kenaga (1972) et utilisé aux fins de l'évaluation du risque écologique (Urban et Cook, 1986) (tableau 4, annexe IV). On a également calculé un facteur de conversion de la masse humide à la masse sèche.

6.0 Effets sur les espèces non visées

Voir les tableaux récapitulatifs de l'annexe IV.

6.1 Effets sur les organismes terrestres

La CL_{50} (14 jours) et la concentration sans effet observable (CSEO) pour le lombric, *Eisenia foetida*, sont respectivement > 1070 mg m. a./kg de sol et 66,7 mg m. a./kg de sol. La DL_{50} de zoxamide pour l'abeille domestique, *Apis mellifera*, dans une étude sur la toxicité aiguë par contact est > 100 μg m. a./abeille, et la DL_{50} du mélange de mancozèbe et de zoxamide pour la même espèce dans une étude sur la toxicité aiguë par voie orale et par contact est respectivement > 200 et > 153 μg/abeille. Le zoxamide et un mélange de mancozèbe et de zoxamide sont non toxiques pour l'abeille domestique, selon les critères d'Atkins et al. (1981).

La DL_{50} (14 jours) du zoxamide pour le colin de Virginie (*Colinus virginianus*), dans une étude sur la toxicité par voie orale, est > 2000 mg m. a./kg m. c. La CL_{50} (8 jours) du zoxamide pour le colin de Virginie et le canard colvert (*Anas platyrhynchos*) dans une étude sur la toxicité aiguë par voie alimentaire est > 5250 mg m. a./kg d'aliments, pour les deux espèces. D'après les résultats des études de toxicité, le zoxamide est classé comme pratiquement non toxique pour le colin de Virginie en termes de toxicité aiguë, et pratiquement non toxique pour le colin de Virginie et le canard colvert par l'alimentation, selon le système de classification de l'EPA.

Le zoxamide est pratiquement non toxique pour les rats, après administration d'une dose unique par voie orale (DL_{50} > 5000 mg/kg m. c.). Le zoxamide exerce une faible toxicité sur les rats, lorsqu'il est administré par voie cutanée (DL_{50} > 2000 mg/kg m. c.). Le zoxamide est faiblement toxique aussi pour les rats lorsqu'il est administré par voie respiratoire (CL_{50} > 5,3 mg/L). Le zoxamide est non irritant pour la peau et légèrement irritant pour les yeux des lapins; enfin, c'est un puissant sensibilisateur pour la peau des cobayes.

L'administration répétée et à intervalles rapprochés de zoxamide par voie orale à des chiens Beagle a entraîné une baisse du gain en masse corporelle, une diminution de l'albumine, une augmentation de la masse du foie, accompagnée d'une hypertrophie diffuse des cellules hépatiques et d'autres effets sur le foie (concentration sans effet nocif observable [CSENO] = 62 mg/kg m. c. par jour pour les femelles et 281 mg/kg m. c. par jour pour les mâles). Dans des études avec des souris et des rats, on a observé au niveau de l'oncogénicité une tendance vers l'augmentation des adénomes bronchoalvéolaires et une augmentation de la masse du foie chez les femelles (CSENO = respectivement 1021 et 1058 mg/kg m. c. par jour). Le zoxamide n'est pas génotoxique et non mutagène dans une batterie normalisée d'essais de génotoxicité et de mutagénicité. Le zoxamide n'est pas neurotoxique pour les rats et non tératogène pour les rats et les lapins.

Dans une étude de la reproduction des rats s'étalant sur plusieurs générations (effets sur la gestation et le foetus), le zoxamide n'a exercé aucun effet nocif sur l'issue de la gestation, ni sur le développement du foetus (CSENO = 2091 mg/kg m. c. par jour pour les effets sur la reproduction).

Bien qu'ils n'aient pas été vérifiés en raison de l'insuffisance des données fournies, les résultats d'une étude sur la phytotoxicité de doses multiples de zoxamide montrent que des applications pré ou post-levée allant jusqu'à 500 g m. a./ha n'ont provoqué ni chlorose, ni nécrose, ni malformation, ni inhibition de la croissance chez les 17 espèces de l'étude : maïs, graine de coton, blé, riz, orge, chou, carotte, laitue, melon, oignon, petits pois, colza, seigle, betterave à sucre, tournesol, tomate et soja. Des résultats analogues ont été obtenus pour une formulation du zoxamide, appliquée à des doses allant jusqu'à 500 g m. a./ha sur huit espèces de dicotylédones, huit espèces de mauvaises herbes graminées et cinq espèces cultivées, soit le maïs, la graine de coton, le blé, le riz et le soja.

6.2 Effets sur les organismes aquatiques

La CE_{50} 48 h (toxicité aiguë) du zoxamide pour la puce d'eau, *Daphnia magna*, est > 0,78 mg m. a./L; la CE_{50} 21 jours (toxicité chronique) du zoxamide pour la même espèce est de 0,085 mg m. a./L (85 µg m. a./L). La CE_{50} 48 h (toxicité aiguë) du mélange de mancozèbe et de zoxamide pour *D. magna* est de 3,8 mg/L. La CSEO (toxicité chronique) du zoxamide pour *D. magna* et le moucheron *Chironomus riparius*, est respectivement de 0,039 mg m. a./L (39 µg m. a./L) et de 0,21 mg m. a./L (210 µg m. a./L). D'après les résultats de ces études, le zoxamide est classé comme étant fortement toxique (toxicité aiguë) et très fortement toxique (toxicité chronique) pour *D. magna* selon le système de classification de l'EPA. Le mélange de mancozèbe et de zoxamide est classé comme étant modérément toxique, toujours d'après le système de classification de l'EPA.

La CL_{50} 96 h (toxicité aiguë) du zoxamide pour la crevette mysidacé, *Mysidopsis bahia*, et la CE_{50} 96 h (formation de la coquille) pour l'huître américaine, *Crassostrea virginica*, sont respectivement de 75 µg m. a./L et de 715 µg m. a./L. La CSEO 27 jours (toxicité chronique) pour *M. bahia* est de 7,2 µg m. a./L. D'après les résultats des études de toxicité, le zoxamide est classé comme étant très fortement toxique pour *M. bahia* et fortement toxique pour *C. virginica* (toxicité aiguë), selon le système de classification de l'EPA.

La CL_{50} 96 h du zoxamide pour la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*), le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) et *Cyprinodon variegatus* est respectivement de 156 µg m. a./L, > 790 µg m. a./L et > 860 µg m. a./L. La CL_{50} 96 h du mélange de mancozèbe et de zoxamide pour *O. mykiss* est de 1,9 mg/L. La CSEO du zoxamide aux premiers stades de la vie chez la truite arc-en-ciel et *Cyprinodon variegatus* est respectivement de 3,48 µg m. a./L et de 40 µg m. a./L et, pour tout un cycle de vie chez la tête-de-boule (*Pimephales promelas*), elle est de 60 µg m. a./L. D'après les résultats des études de toxicité, le zoxamide est classé comme étant très fortement toxique pour la truite arc-en-ciel, le crapet arlequin et *Cyprinodon variegatus* (toxicité aiguë), selon le système de classification de l'EPA. Le mélange de mancozèbe et de zoxamide est classé comme étant modérément toxique pour la truite (toxicité aiguë), toujours selon le système de classification de l'EPA.

La CE_{50} du zoxamide (toxicité aiguë) pour les algues *Selenastrum capricornutum*, *Anabaena flos-aquae* et *Scenedesmus subspicatus*, la diatomée d'eau douce, *Navicula pelliculosa*, et la diatomée marine, *Skeletonema costatum*, est respectivement de 23 µg m. a./L, 860 µg m. a./L et 10 µg m. a./L. La CE_{50} 14 jours (toxicité chronique) du zoxamide pour l'algue *S. capricornutum* est de 19 µg m. a./L. La CE_{50} (toxicité aiguë) du mélange de mancozèbe et du zoxamide pour *S. capricornutum* est de 29,5 µg m. a./L.

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Sans objet pour l'utilisation proposée

6.4 Caractérisation du risque

6.4.1 Comportement dans l'environnement

Le zoxamide est légèrement persistant dans l'eau. Il ne devrait pas se volatiliser à partir de l'eau et des sols humides. Les principales voies de transformation sont la biotransformation dans le sol et les milieux aquatiques. On ne sait rien sur la persistance et la mobilité des principaux produits de transformation, soit RH-24549, RH-141288, RH-127450 et RH-139432.

6.4.2 Organismes terrestres

Le risque pour des organismes non visés a été calculé à l'aide de CEP de 0,33 mg m. a./kg dans un sol à une profondeur de 15 cm, et de 0,31 mg m. a./L dans de l'eau à une profondeur de 30 cm. Le tableau 4 de l'annexe IV présente les CEP, en mg m. a./kg m. s., dans les sources alimentaires de la faune sauvage. Les marges de sécurité ont été calculées à partir de la CSEO, d'une CSEO estimative équivalant à $1/10^e$ de la CE_{50} ou de la CL_{50}, ou encore d'une CSEO estimative équivalant à 1/10 de la CE_{50} ou de la CL_{50} pour l'espèce la plus sensible dans chaque groupe.

Invertébrés terrestres non visés
La CSEO (toxicité aiguë) du zoxamide pour le lombric, *Eisenia foetida*, est < 66,7 mg m. a./kg de sol. Étant donné que la concentration maximale de résidus de zoxamide dans le sol (CEP dans le sol) serait de 0,33 mg m. a./kg de sol, le zoxamide ne présente pas de risque (marge de sécurité > 200) pour les invertébrés terrestres comme le lombric.

La DL_{50} (toxicité aiguë par contact) du zoxamide pour l'abeille domestique, *Apis mellifera*, est > 100 µg m. a./abeille. D'après Atkins et al. (1981), cette valeur est équivalente à 112 kg m. a./ha. Étant donné que la quantité maximale de résidu de zoxamide sur les végétaux (CEP sur les cultures de légumes feuilles) sera de 924 mg m. a./kg, le zoxamide ne présente pas de risque (MS ≥ 20 000) pour les invertébrés terrestres, comme l'abeille domestique.

Plantes terrestres

Les résultats d'une étude sur la phytotoxicité de doses multiples de zoxamide montrent que des applications pré ou post-levée allant jusqu'à 500 g m. a./ha n'ont provoqué ni chlorose, ni nécrose, ni malformation, ni inhibition de la croissance chez les 17 espèces de l'étude : maïs, graine de coton, blé, riz, orge, chou, carotte, laitue, melon, oignon, petits pois, colza, seigle, betterave à sucre, tournesol, tomate et soja.

Ces résultats montrent que le zoxamide ne présentera pas un risque notable pour les plantes non visées lorsque celles-ci sont exposées à la dérive du produit pulvérisé, à la condition que le produit ainsi entraîné jusqu'à ces plantes ne constitue pas plus de 10 % du produit pulvérisé.

Avifaune

L'effet toxicologique le plus sensible est l'altération de la reproduction du colin de Virginie, *Colinus virginianus*, et du canard colvert, *Anas platyrhynchos*, avec une CSEO de 1000 mg m. a./kg d'aliments, pour chacune des espèces.

Les oiseaux en liberté, comme le colin de Virginie et le canard colvert, pourraient être exposés à des résidus de zoxamide par suite de la dérive du produit pulvérisé, ou encore de la consommation de plantes traitées ou de proies contaminées.

Le régime alimentaire du colin peut être constitué d'environ 27 % de petits insectes et de 73 % de grains (EPA, 1993). Étant donné que la CEP de zoxamide sur les petits insectes ainsi que sur les cosses avec semences est respectivement de 148,2 et de 31,3 mg m. a./kg de masse sèche (tableau 4, annexe IV), l'ingestion estimative de zoxamide par le colin via les sources alimentaires contaminées peut être calculée comme suit :

$$(0{,}27 \times 148{,}2) + (0{,}73 \times 31{,}3) = 62{,}8 \text{ mg m. a./kg de masse sèche.}$$

Le colin de Virginie (masse corporelle de l'oiseau vivant = 170 g) consomme chaque jour une quantité d'aliments représentant 8,94 % de sa masse corporelle (Urban et Cook, 1986). L'oiseau absorberait donc une dose de :

$$(0{,}089 \times 170) \times 62{,}8 \div 1000 = 0{,}95 \text{ mg m. a./jour}$$

équivalant à : $(1000 \div 170) \times 0{,}95 =$ **5,58** mg m. a./kg m. c. par jour

Le régime alimentaire du canard colvert peut être constitué d'environ 10 % de grands insectes ou d'escargots, 10 % de plantes foliacées, et 80 % de grains (EPA, 1993). Étant donné que la CEP de zoxamide sur les grands insectes, les feuilles et les plantes diversement feuillues, ainsi que les grains est respectivement de 25,36, 924,0 et 25,36 mg m. a./kg m. s. (tableau 4, annexe IV), l'ingestion estimative de zoxamide par le canard colvert via les sources alimentaires contaminées peut être calculée comme suit :

$$(0{,}10 \times 25{,}36) + (0{,}10 \times 924{,}0) + (0{,}80 \times 25{,}36) = 115{,}2 \text{ mg m. a./kg m. s.}$$

Le canard colvert (masse corporelle de l'oiseau vivant = 1,2 kg) consomme chaque jour une quantité d'aliments égale à 4,17 % de sa masse corporelle (Urban and Cook, 1986). L'oiseau absorberait donc une dose de :

$$(0{,}041 \times 1200) \times 115{,}2 \div 1000 = 5{,}66 \text{ mg m. a./jour}$$

équivalant à $(1000 \div 1200) \times 5{,}66 = \mathbf{4{,}71}$ mg m. a./kg m. c. par jour

Ces valeurs sont inférieures à la CSEO pour le colin de Virginie et le canard colvert (convertie en mg m. a./kg m. c. par jour), à laquelle on ne note aucun effet nocif sur la reproduction chez les oiseaux traités expérimentalement. Le zoxamide ne devrait donc présenter aucun risque pour le colin de Virginie (MS = 16) ou le canard colvert (MS = 9) sur le plan de la reproduction.

Mammifères sauvages

C'est la consommation de proies ou de végétaux contaminés, après des pulvérisations régulières du fongicide Zoxium® 80W, qui constitue probablement la voie d'exposition la plus probable des mammifères sauvages au zoxamide. En supposant une concentration maximale de résidus de 530,0 mg m. a./kg dans les graminées courtes (masse sèche) et de 148,2 mg m. a./kg chez les petits insectes (masse sèche), on peut évaluer les doses immédiatement consécutives à la pulvérisation, résultant de plusieurs scénarios d'exposition maximale. Par exemple, le lapin à queue blanche *Sylvilagus floridanus* (masse corporelle de l'animal vivant = 1,3 kg), qui ingère chaque jour une quantité de graminées courtes équivalant à 4,4 % de sa masse corporelle (Dalke and Sime, 1941; Banfield, 1974), consommerait 57,2 g de nourriture par jour et absorberait donc une dose de 23,3 mg m. a./kg m. c. par jour. La musaraigne cendrée *Sorex cinereus* (masse corporelle de l'animal vivant = 4 g), ingérant quotidiennement l'équivalent de 25-75 % de sa masse corporelle en petits insectes contaminés (Banfield, 1974), consommerait 1-3 g d'aliments par jour et absorberait ainsi une dose de 37,05 à 111,15 mg m. a./kg m. c. par jour. Le campagnol des champs *Microtus pennsylvanicus* (masse corporelle de l'animal vivant = 3,5 g), ingérant quotidiennement l'équivalent de 15-24 % de sa masse corporelle en graminées (Peterson, 1966), consommerait 0,52-0,84 g d'aliments par jour et absorberait ainsi une dose de 78,7 à 127,2 mg m. a./kg m. c. par jour.

Ces doses estimatives d'exposition sont inférieures aux DL_{50} de n'importe laquelle des études sur la toxicité aiguë, mais supérieures aux CSEO de certaines des études sur la toxicité chronique et subchronique; il est probable, cependant, que les résultats de ces dernières études surévaluent parfois les effets qui peuvent s'exercer au champ. L'utilisation proposée pour le fongicide Zoxium® 80W au champ n'entraînera qu'une exposition limitée des mammifères sauvages au zoxamide, qui ne devrait donc pas présenter un risque notable pour ces mammifères.

6.4.3 Organismes aquatiques

Invertébrés aquatiques non visés
L'effet toxicologique le plus sensible est la toxicité chronique s'exerçant sur la puce d'eau, *Daphnia magna*, avec une CE_{50} de 39 μg m. a./L. Étant donné que la CEP du zoxamide dans l'eau sera de 310 μg m. a./L, le zoxamide présentera un risque modéré (MS = 0,12) pour les invertébrés aquatiques comme la puce d'eau.

Invertébrés marins et estuariens non visés
L'effet toxicologique le plus sensible est la toxicité chronique s'exerçant sur la crevette mysidacé, *Mysidopsis bahia*, avec une CSEO de 7,2 μg m. a./L. Étant donné que la CEP du zoxamide dans l'eau sera de 310 μg m. a./L, le zoxamide présentera un risque élevé (MS = 0,02) pour les invertébrés marins et estuariens, comme la crevette mysidacé.

Poisson
L'effet toxicologique le plus sensible est la toxicité s'exerçant sur la truite arc-en-ciel, *Oncorhynchus mykiss*, aux premiers stades de la vie du poisson, avec une CSEO de 3,48 μg m. a./L. Étant donné que la CEP du zoxamide dans l'eau est de 310 μg m. a./L, ce composé présentera un risque élevé (MS = 0,01) pour les poissons.

Plantes aquatiques et algues
L'effet toxicologique le plus sensible est la toxicité s'exerçant sur l'algue d'eau douce, *Selenastrum capricornutum*, avec une CSEO (toxicité aiguë) de 4,1 μg m. a./L. Étant donné que la CEP du zoxamide dans l'eau est de 310 μg m. a./L, ce composé présentera un risque élevé (MS = 0,01) pour les organismes aquatiques, comme l'algue d'eau douce.

6.5 Atténuation des risques

On ne connaît pas, dans les conditions au champ, le devenir et la toxicité dans l'environnement de RH-24549, RH-141288, RH-127450 et RH-139432, produits de transformation majeurs du zoxamide. Les données disponibles sur la toxicité du zoxamide pour les plantes terrestres sont insuffisantes. Le zoxamide constituera un risque élevé pour les invertébrés aquatiques, comme la puce d'eau, et un risque très élevé pour les poissons, les invertébrés marins et estuariens ainsi que les plantes aquatiques et les algues.

Le risque pour les plantes terrestres et les organismes aquatiques peut être réduit grâce à l'établissement de zones tampons terrestres et aquatiques.

Mesures pour réduire les risques
Des zones tampons de **25 m** pour la pulvérisation au sol et de **35 m** pour la pulvérisation par jet d'air/viticole doivent être prévues entre la dernière bande de pulvérisation et le bord de formations aquatiques, comme les rivières et d'autres cours d'eau, les lacs, les étangs, etc.

Des zones tampons de **5 m** pour la pulvérisation au sol, et de **10 m** pour la pulvérisation par jet d'air/viticole doivent être prévues entre la dernière bande de pulvérisation et le bord d'habitats terrestres, comme les haies-clôtures, les brise-vents, les terrains boisés, les bandes et autres systèmes de végétation.

Pulvérisation aérienne
La dérive du nuage aérien pulvérisé augmente avec certaines conditions météorologiques. Le produit ne doit pas être appliqué lorsqu'il n'y a aucun vent, ni par grand vent, ni lorsque la vitesse du vent est supérieure à 15 km/h à la hauteur du vol au-dessus du site d'application. Ne pas utiliser une hauteur de rampe supérieure à 3 m au-dessus de la couverture végétale.

Pour la protection des habitats non visés, il faut éviter toute dérive du nuage vers les habitats sensibles ou pulvérisation au-dessus de ceux-ci. Une **zone tampon de 20 m** est requise entre l'extrémité de la rampe du côté sous le vent et la limite la plus proche de l'habitat aquatique sensible, comme les lacs, les rivières et autres cours d'eau, les mares vaseuses, les étangs, les ruisseaux et les réservoirs. Il ne faut pas contaminer ces habitats lors du nettoyage et du rinçage du matériel de pulvérisation ou des contenants.

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité

7.1 Efficacité

7.1.1 Usages prévus

Rohm et Haas Canada a demandé l'homologation de deux préparations commerciales appelées fongicide Gavel® 75DF et fongicide Zoxium® 80W. Ces deux préparations ont des formulations différentes, mais contiennent chacune du zoxamide, une nouvelle matière active fongicide. Les usages suivants ont été proposés dans le cadre de la demande d'homologation :

Fongicide Gavel® 75DF pour les pommes de terre
Pour combattre le mildiou, la brûlure alternarienne et la pourriture du tubercule, appliquer le fongicide Gavel® 75DF tous les 5 à 7 jours lorsqu'il y a présence de mildiou et que les conditions environnementales favorisent la progression constante de la maladie. Si la pression de la maladie est faible et que les conditions environnementales ne favorisent pas son développement, appliquer le produit tous les 7-10 jours. Appliquer 1,7 kg/ha (1,134 mancozèbe + 0,141 zoxamide kg m. a./ha) lorsque les plants ont une hauteur de 10-15 cm. Augmenter la dose à 2,0 kg/ha (1,334 mancozèbe + 0,166 zoxamide kg m. a./ha) à mesure que les plants augmentent en taille, et à 2,25 kg/ha (1,5 mancozèbe + 0,187 zoxamide kg m. a./ha) lorsque les parties aériennes des plants se touchent sur le rang. Faire au maximum 10 applications par saison, avec un DA de 3 jours.

Fongicide Gavel® 75DF pour la vigne
Pour combattre le mildiou et la pourriture noire de la vigne, commencer à appliquer le fongicide Gavel® 75DF à la dose de 2,25-2,8 kg/ha lorsque les nouvelles pousses ont une longueur de 1-4 cm; puis répéter à 8-12 cm et à 20-25 cm. Continuer à appliquer le produit à des intervalles de 7 à 10 jours lorsque les conditions sont favorables à la progression de la maladie.

Se limiter à un maximum de six applications par saison, avec un DA de 30 jours.

Fongicide Zoxium® 80W pour les pommes de terre
Pour combattre le mildiou et la pourriture du tubercule des pommes de terre, causés par *Phytophthora infestans*, appliquer 140 g m. a./ha lorsque les plants ont une hauteur de 10-15 cm, 180 g m. a./ha à mesure que les plants augmentent de taille, et 224 g m. a./ha lorsque les parties aériennes des plants se touchent sur le rang. Appliquer à des intervalles de 5 à 7 jours, en se limitant au maximum à 10 applications par saison.

Pour combattre aussi la brûlure alternarienne causée par *Alternaria solani*, mélanger en cuve le fongicide Zoxium® 80W avec du fongicide Dithane® DG Rainshield NT (mancozèbe) pour obtenir une dose de 1,125-1,5 kg m. a./ha à appliqur à des intervalles de 5 à 10 jours.

Fongicide Zoxium® 80W pour la vigne
Pour combattre le mildiou de la vigne, appliquer 140-224 g m. a./ha en augmentant la dose à mesure que la vigne se développe. Commencer les applications lorsque les nouvelles pousses ont 1-4 cm de longueur et répéter le traitement quand elles ont 8-12 cm, puis encore à 20-25 cm. Continuer les applications à des intervalles de 7 à 10 jours lorsque les conditions sont favorables au développement de la maladie. Ne pas faire plus de huit pulvérisations par saison, en respectant un DA de 14 jours.

Pour combattre le blanc et la pourriture noire de la vigne, mélanger en cuve le fongicide Zoxium® 80W avec le fongicide Nova® 40W (myclobutanil) et appliquer à 80 g m. a./ha à des intervalles de 14 à 21 jours.

7.1.2 Mode d'action

Le zoxamide altère le cytosquelette microtubulaire et arrête la division du noyau en se liant spécifiquement à la tubuline. Après application du ^{14}C-zoxamide à des cellules de *Phytophthora capsici* intactes, puis séparation de la protéine radiomarquée et autoradiographie, on constate qu'il y a liaison covalente à une seule protéine dans la cellule, à savoir la sous-unité β de la tubuline. Une étude sur la mobilité dans les plantes à l'aide d'un produit radiomarqué montre qu'il y a très peu de déplacement du zoxamide à l'extérieur de la zone traitée de la plante.

7.1.3 Efficacité contre les organismes nuisibles

7.1.3.1 Fongicide Gavel® 75DF

Pommes de terre

Mildiou (*Phytophthora infestans*)
Seize essais ont été examinés; dans tous les essais, les traitements à l'aide du mélange zoxamide + mancozèbe ont donné des résultats significativement différents par rapport au témoin. Dans 15 essais, le mélange zoxamide + mancozèbe a permis d'obtenir contre la maladie une efficacité égale ou supérieure à celle obtenue avec la préparation commerciale standard du mancozèbe.

Les données ne justifient pas l'emploi de différentes doses selon le stade de croissance de la culture. Les essais ont montré systématiquement qu'il y avait une réponse différente dans l'efficacité contre la pression de la maladie après application d'une dose faible, comparativement à une dose élevée. Lorsque les conditions environnementales favorisent le développement du mildiou, l'application de la dose supérieure est significativement plus efficace contre la maladie que la dose inférieure. Deux essais montrent que les doses proposées ne permettent pas de lutter efficacement contre la maladie lorsque l'intervalle entre deux pulvérisations est étiré au delà de 7 jours.

Seul un essai a fourni de l'information sur la pulvérisation aérienne. Les résultats montrent que le fongicide Gavel® 75DF appliqué dans 45-90 L d'eau/ha permet de combattre la maladie aussi efficacement qu'un produit de substitution homologué.

L'examen des données sur l'efficacité justifie l'allégation d'efficacité contre le mildiou, fomulée comme suit :

« Contre le mildiou, sous forte pression de la maladie, appliquer le fongicide Gavel® 75DF à raison de 2,25 kg/ha (1,5 mancozèbe + 0,187 zoxamide kg m. a./ha) tous les 7 jours lorsque le mildiou est présent et que les conditions environnementales en favorisent la progression constante. Sous une faible pression de la maladie ou dans des conditions environnementales ne favorisant pas la progression de la maladie, appliquer le fongicide Gavel® 75DF tous les 7 jours à raison de 1,7 kg/ha (1,134 mancozèbe + 0,141 zoxamide kg m. a./ha). Maximum de 6 applications par saison, avec un DA de 3 jours. Pour la pulvérisation aérienne, appliquer dans 45-90 L d'eau/ha. Utiliser 90 L/ha lorsque la pression de la maladie est forte. »

Pourriture du tubercule (*Phytophthora infestans*)
On a examiné onze essais, effectués sur quatre années. Le poids de la preuve montre que la diminution de l'incidence de la pourriture des tubercules constatée après les applications de zoxamide est due à la baisse de la production de spores au moment de la récolte, résultat de la pulvérisation foliaire contre le mildiou tout au long de la saison. Les applications de zoxamide et de fongicides homologués tout au long de la saison ne protègent pas les tubercules contre l'infection durant la récolte. Il faudra davantage de

renseignements pour montrer de façon concluante que le zoxamide peut faire reculer la pourriture des tubercules en réduisant la vitalité in vivo des zoospores du mildiou. La justification de l'efficacité contre la pourriture des tubercules, indépendamment des applications foliaires contre le mildiou, n'est pas acceptable aux fins d'homologation.

Brûlure alternarienne (alternaria solani)
Huit essais ont été examinés; deux de ces essais n'ont pu être utilisés car l'incidence de la maladie était trop faible.

Les données sur l'efficacité contre la brûlure alternarienne montrent que le zoxamide à lui seul n'exerce qu'un effet minime sur cette maladie. L'efficacité contre la maladie est attribuable au mancozèbe, un constituant du produit, qui a déjà été homologué à cette fin. Dans tous les essais, l'efficacité du zoxamide et du mancozèbe utilisés ensemble contre la maladie était égale ou supérieure à celle du mancozèbe appliqué aux doses homologuées.

L'examen des données sur l'efficacité justifie l'allégation d'efficacité contre le mildiou et la brûlure alternarienne, formulée comme suit :

« Contre le mildiou et la brûlure alternarienne, appliquer le fongicide Gavel® 75DF à la dose de 2,25 kg/ha (1,5 de mancozèbe + 0,187 de zoxamide kg m. a./ha) tous les 7 jours sous une forte pression de la maladie, c.-à-d. en présence de la maladie et de conditions environnementales favorisant sa progression constante. Sous une faible pression de la maladie et dans des conditions environnementales ne favorisant pas la progression de la maladie, appliquer le fongicide Gavel® 75DF tous les 7 jours à la dose de 1,7 kg/ha (1,134 de mancozèbe + 0,141 zoxamide kg m. a./ha). Maximum de 6 applications par saison, avec un DA de 3 jours. Pour la pulvérisation aérienne, appliquer dans 45-90 L d'eau/ha. Utiliser 90 L/ha lorsque la pression de la maladie est forte. »

Application par chimigation
L'application par chimigation du fongicide Gavel® 75DF sur les pommes de terre n'est pas acceptable, vu qu'aucun des essais présentés n'a utilisé la chimigation.

Vigne

Mildiou de la vigne (*Plasmopara viticola*)
Les trois essais américains examinés ne justifient pas à eux seuls l'allégation d'efficacité contre le mildiou. Les données sur le fongicide Zoxium® 80W examinées antérieurement et les utilisations homologuées du mancozèbe contre le mildiou permettent d'envisager uniquement la dose inférieure aux fins d'homologation. Aucun essai n'a porté sur la dose supérieure.

Les données montrent que des doses beaucoup plus faibles pourraient être efficaces contre le mildiou; cependant, d'autres essais sur l'efficacité sont requis pour déterminer les doses efficaces minimales. L'allégation suivante est acceptable :

« Commencer à appliquer le fongicide Gavel® 75DF à raison de 2,25 kg/ha au moment où les pousses ont une longueur de 1-4 cm; répéter l'application à 8-12 cm et encore à 20-25 cm. Continuer les applications à des intervalles de 7 à 10 jours lorsque les conditions sont favorables à la progression de la maladie. Maximum de 6 applications par saison, avec un DA de 66 jours. »

Pourriture noire (*Guignardia bidwelli*)
Les deux essais disponibles pour la pourriture noire n'étaient pas acceptables. Des essais sur l'efficacité seront requis pour établir la dose efficace la plus faible contre la pourriture noire. L'allégation d'efficacité contre la pourriture noire n'est pas acceptable.

Chimigation et pulvérisation aérienne
La chimigation et la pulvérisation aérienne à l'aide du fongicide Gavel® 75DF pour le traitement de la vigne ne sont pas acceptables, car tous les essais proposés ont utilisé la pulvérisation au sol.

7.1.3.2 Fongicide Zoxium® 80W

Pommes de terre

Mildiou (*Phytophthora infestans*)

Fongicide Zoxium® 80W appliqué seul
On a examiné huit essais effectués sur quatre années au Canada et aux États-Unis. L'examen des données sur le mildiou montre que le zoxamide appliqué seul ne permet pas de lutter efficacement et de façon soutenue contre la maladie, même dans des conditions de faible pression de celle-ci. Dans deux des six essais justifiant l'allégation proposée, le degré d'efficacité du zoxamide contre la maladie est significativement inférieur à la préparation commerciale standard homologuée, dans les mêmes conditions d'utilisation.

L'allégation d'efficacité contre le mildiou par pulvérisation foliaire de zoxamide seul n'est pas acceptable.

Mélange en cuve de fongicide Zoxium® 80W + fongicide Dithane® DG Rainshield NT (mancozèbe)
Le mélange en cuve de zoxamide et de mancozèbe permet d'obtenir une efficacité égale ou supérieure contre la maladie, comparativement au mancozèbe appliqué seul à la dose maximale homologuée. Les 16 essais, qui justifient l'utilisation du mélange formulé de fongicide Gavel® 75DF, ont également servi à justifier l'emploi d'un mélange en cuve appliqué aux mêmes doses. D'après les données présentées pour la pulvérisation aérienne du fongicide Gavel® 75DF, l'allégation concernant la pulvérisation aérienne est acceptable à 45-90 L/ha, avec utilisation de 90 L/ha sous forte pression de la maladie. L'utilisation du mélange en cuve de zoxamide et de mancozèbe est acceptable, de la façon suivante :

« Lorsque la pression de la maladie est faible, mélanger en cuve 175 g de fongicide Zoxium® 80W + 1,5 kg de fongicide Dithane® DG Rainshield NT (140 g de zoxamide + 1,13 kg de mancozèbe). Sous forte pression de la maladie, mélanger en cuve 235 g de fongicide Zoxium® 80W + 2,0 kg de fongicide Dithane® DG Rainshield NT (188 g de zoxamide + 1,5 kg de mancozèbe). Appliquer à 7 jours d'intervalle. Maximum de 6 applications par saison, avec un DA de 3 jours. Pour la pulvérisation aérienne, appliquer dans 45-90 L d'eau/ha. Utiliser 90 L/ha sous forte pression de la maladie. »

Pourriture du tubercule (*Phytophthora infestans*)
On a examiné onze essais effectués sur quatre années. Le poids de la preuve montre que le recul observé dans l'efficacité contre la pourriture du tubercule après des applications de zoxamide est attribuable à une baisse de la production de spores au moment de la récolte, résultat de la pulvérisation foliaire contre le mildiou tout au long de la saison. Les applications de zoxamide et de fongicides homologués tout au long de la saison ne protègent pas de façon soutenue les tubercules contre l'infection durant la récolte. Il faudra davantage de renseignements pour montrer de façon concluante que le zoxamide peut faire reculer la pourriture des tubercules en réduisant la vitalité des zoospores du mildiou au champ. La justification de l'efficacité contre la pourriture des tubercules n'est pas acceptable pour l'homologation.

Brûlure alternarienne (*Alternaria solani*)
Huit essais ont été examinés, dont deux n'ont pu être utilisés du fait de l'incidence trop faible de la maladie. Les données sur l'efficacité contre la brûlure alternarienne montrent que le zoxamide à lui seul n'est pas assez efficace contre cette maladie. L'efficacité contre la maladie est attribuable au mancozèbe, un constituant du produit, qui a déjà été homologué à cette fin. Dans tous les essais, l'efficacité du zoxamide et du mancozèbe utilisés ensemble contre la maladie est égale ou supérieure à celle du mancozèbe appliqué seul aux doses homologuées.

L'examen des données sur l'efficacité justifie l'allégation d'efficacité du mélange en cuve de zoxamide et de mancozèbe contre le mildiou et la brûlure alternarienne, formulée comme suit :

« Contre le mildiou et, accessoirement, contre la brûlure alternarienne, appliquer 175 g de fongicide Zoxium® 80W mélangé en cuve avec 1,5 kg de fongicide Dithane® DG Rainshield NT (140 g de zoxamide + 1,13 kg de mancozèbe), sous une faible pression de la maladie ou lorsque les conditions environnementales ne favorisent pas la progression de celle-ci. Lorsque la pression de la maladie est forte, en présence du mildiou et de conditions environnementales favorisant la progression constante de la maladie, appliquer 235 g de fongicide Zoxium® 80W mélangé en cuve avec 2,0 kg de fongicide Dithane® DG Rainshield NT (187 g de zoxamide + 1,5 kg de mancozèbe). Prévoir un intervalle de 7 jours entre deux applications successives, un maximum de 6 applications par saison et un DA de 3 jours. Pour la pulvérisation aérienne, appliquer dans 45-90 L d'eau/ha. Utiliser 90 L/ha lorsque la pression de la maladie est forte. »

Application par chimigation
L'application par chimigation du fongicide Zoxium® 80W sur les pommes de terre n'est pas acceptable, vu qu'aucun des essais présentés n'a utilisé la chimigation.

Vigne

Mildiou de la vigne (*Plasmopara viticola*)
Douze essais ont été examinés. Les données montrent que la dose n'est pas fonction du stade de croissance de la vigne, mais de la pression de la maladie. Sous une pression faible à modérée, l'application de la dose inférieure (140 g m. a./ha) s'est révélée efficace contre la maladie tout au long de la saison. Mais, sous une forte pression de la maladie, la dose supérieure (224 g m. a./ha) est sensiblement plus efficace que la dose inférieure.

L'examen des données ne justifie pas l'intervalle de 7 à 10 jours proposé entre deux applications, alors que dans la plupart des autres cas il est de 14 jours. Aucun essai n'a fourni des données sur un intervalle inférieur à 10 jours.

D'après les stratégies publiées concernant la résistance à la maladie, l'alternance avec un fongicide possédant un mode d'action différent est recommandée après deux applications successives, et non de trois comme le propose le projet d'étiquette.

Blanc de la vigne (*Uncinula necator*) et pourriture noire de la vigne (*Guignardia bidwellii*)
Sept essais ont fourni des renseignements concernant l'effet du mélange en cuve du zoxamide avec le myclobutanil sur le blanc et la pourriture noire de la vigne. Aucune interaction (précipitation dans la cuve, phytotoxicité, effet sur l'efficacité) n'a été décelée entre le zoxamide et le myclobutanil lors du mélange en cuve. Même si un essai a montré que le zoxamide est efficace contre la pourriture noire, on ne dispose pas de suffisamment de données démontrant qu'il est systématiquement efficace contre cette maladie. La seule conclusion qui peut être tirée de ces essais est que le mélange en cuve du zoxamide avec le myclobutanil n'a aucun effet sur l'efficacité du myclobutanil contre le blanc et la pourriture noire. L'utilisation du mélange en cuve avec le myclobutanil pour combattre le blanc et la pourriture noire de la vigne est acceptable, vu que le myclobutanil est déjà homologué pour combattre ces deux maladies.

L'examen des données d'efficacité justifie les allégations d'efficacité contre le mildiou, le blanc et la pourriture noire de la vigne, formulées comme suit :

« Contre le mildiou de la vigne, commencer à appliquer 175 à 280 g de fongicide Zoxium® 80W (140-224 g m. a./ha) lorsque les nouvelles pousses ont une longueur de 1-4 cm; répéter l'application à 8-12 cm et de nouveau à 20-25 cm. Continuer les applications à des intervalles de 7 à 10 jours lorsque les conditions sont favorables à la progression de la maladie. Après deux applications successives de fongicide Zoxium® 80W, alterner ce produit avec un fongicide possédant un mode d'action différent. Lorsque la pression de la maladie est forte, appliquer la dose supérieure en adoptant l'intervalle le plus court entre deux applications. Ne pas effectuer plus de 8 applications par saison. »

Le fongicide Zoxium® 80W peut être mélangé en cuve avec le fongicide Nova® 40W (myclobutanil) selon les doses de l'étiquette pour combattre le blanc et la pourriture noire de la vigne. Suivre les instructions d'utilisation du fongicide Nova® 40W (myclobutanil) pour la dose et la date d'application.

Chimigation et pulvérisation aérienne
L'application du fongicide Zoxium® 80W sur les vignes par chimigation ou pulvérisation aérienne n'est pas acceptable, vu que tous les essais présentés ont utilisé la pulvérisation au sol.

7.2 Phytotoxicité pour les plantes visées

Aucune phytotoxicité n'a été observée pour aucune des préparations.

7.3 Pérennité

7.3.1 Recensement des solutions de rechange

Voir annexe V, tableaux 3 et 4, pour le sommaire

7.3.2 Compatibilité avec les pratiques courantes de lutte antiparasitaire, notamment la lutte antiparasitaire intégrée (LAI)

Les programmes de lutte antiparasitaire intégrée (LAI), préparés pour combattre les maladies, ont plusieurs traits en commun. Parmi ceux-ci figurent des mesures sanitaires visant les résidus de cultures, la suppression des hôtes facultatifs, les pratiques culturales pour réduire le risque d'infection (buttage des pommes de terre pour bien couvrir de terre les tubercules et moins les exposer ainsi à l'infection; éclaircissage et taille des vignes pour améliorer la ventilation et réduire l'humidité sur les feuilles). Il est tout aussi important d'utiliser des espèces résistantes ou moins sensibles lorsqu'elles existent. La surveillance de la météo et des conditions au champ pour déterminer les situations favorables au développement de la maladie, déceler la présence d'une maladie, ou encore établir avec précision le stade de croissance de la culture sont des éléments essentiels pour choisir la date optimale d'application. L'utilisation du zoxamide et des fongicides en général est compatible avec ces programmes, vu qu'ils se complètent mutuellement. La mise en oeuvre d'un programme de LAI, y compris de fongicides homologués comme le zoxamide, permettra de combattre plus efficacement les maladies qui ont une incidence de nature économique.

7.3.3 Contribution à la réduction du risque

Le zoxamide est une solution chimique de rechange et offre un nouveau mode d'action pour combattre le mildiou de la pomme de terre et le mildiou de la vigne, qui ont tous deux acquis une certaine résistance à certains des fongicides actuellement homologués contre ces maladies. En combinaison avec le mancozèbe, le zoxamide permet de réduire

la dose de mancozèbe, lequel devra être réévalué suite à une décision de l'ARLA et de l'EPA.

7.3.4 Renseignements sur le développement réel ou potentiel de la résistance

Conformément à la directive DIR99-06, *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides*, les énoncés suivants seront incorporés dans toutes les étiquettes de préparations commerciales renfermant du zoxamide.

Fongicide Zoxium® 80W

GROUPE	22	FONGICIDE

Recommandations pour la gestion de la résistance

Pour la gestion de la résistance, veuillez noter que le fongicide Zoxium® 80W contient un fongicide du groupe 22. Toute population fongique ou bactérienne peut renfermer des individus naturellement résistants au zoxamide. Il peut se produire une perte progressive ou complète d'efficacité lorsque ce fongicide est appliqué à répétition sur les mêmes champs. Il peut aussi y avoir d'autres mécanismes de résistance sans lien avec le site ou le mode d'action, mais qui sont spécifiques à des composés chimiques, comme un métabolisme accru. Il est recommandé de suivre les stratégies appropriées de gestion de la résistance. Pour retarder l'acquisition de la résistance aux fongicides ou aux bactéricides :

- Éviter de procéder, dans la même saison, à plus de deux pulvérisations consécutives de fongicide Zoxium® 80W ou d'un autre fongicide du même groupe.
- Utiliser des mélanges en cuve avec un fongicide d'un autre groupe, lorsque cette utilisation est permise.

Fongicide Gavel® 75DF

GROUPE	22 M	FONGICIDE

Recommandations pour la gestion de la résistance
Pour la gestion de la résistance, veuillez noter que le fongicide Gavel® 75DF contient à la fois un fongicide du groupe 22 et un autre du groupe M. Toute population fongique peut renfermer des individus naturellement résistants au zoxamide et à d'autres fongicides du groupe 22 ou M. Il peut se produire une perte progressive ou complète d'efficacité lorsque ce fongicide est appliqué à répétition sur les mêmes champs.

Recommandations sur la gestion de la résistance, communes aux deux produits

- Utiliser le fongicide dans le cadre d'un programme de lutte intégrée comprenant des inspections sur le terrain, des relevés d'utilisations antérieures de pesticides et d'assolement, et faisant place à la possibilité d'intégrer des pratiques de lutte culturale, biologique, ou d'autres formes de lutte chimique.

- Inspecter les populations fongiques traitées pour y déceler les signes d'acquisition d'une résistance.

- Lorsque la maladie continue de progresser après traitement avec ce produit, ne pas augmenter la quantité utilisée. Cesser d'employer le produit et passer à un autre fongicide, s'il est disponible, avec un site ou un mode d'action différent.

- Pour des cultures données ou des organismes nuisibles spécifiques, s'adresser au spécialiste local des interventions sur le terrain ou à un conseiller agréé pour toute autre recommandation relative à la gestion de la résistance aux pesticides ou encore à la lutte intégrée.

- Pour plus d'information ou pour signaler des cas possibles de résistance, s'adresser à Rohm & Haas, au 1 800 268 4201 ou à l'adresse Internet www.rohmhaas.com

7.4 Conclusions

Fongicide Gavel® 75DF

Les données fournies en matière d'efficacité et de valeur sont suffisantes pour justifier l'application au sol et aérienne du fongicide Gavel® 75DF contre le mildiou et la brûlure alternarienne de la pomme de terre, à une dose de 1,7-2,25 kg/ha, avec au maximum six applications par saison. Par contre, les données ne sont pas suffisantes pour justifier l'allégation d'efficacité contre la pourriture du tubercule.

Les données fournies en matière d'efficacité et de valeur sont suffisantes pour justifier l'application au sol du fongicide Gavel® 75DF contre le mildiou de la vigne, à raison de 2,25 kg/ha et six applications au maximum par saison. Les données fournies ne sont pas suffisantes pour justifier l'allégation d'efficacité contre la pourriture noire.

Les données fournies montrent que le fongicide Gavel® 75DF peut être appliqué pour combattre le mildiou et la brûlure alternarienne de la pomme de terre, ainsi que le mildiou de la vigne.

Fongicide Zoxium® 80W

Les données fournies en matière d'efficacité et de valeur sont suffisantes pour justifier l'application au sol et aérienne du fongicide Zoxium® 80W mélangé en cuve avec le mancozèbe, à raison de 175 g de fongicide Zoxium® 80W + 1,5 kg de fongicide Dithane® DG Rainshield NT lorsque la pression de la maladie est faible, et de 235 g de fongicide Zoxium® 80W + 2,0 kg de fongicide Dithane® DG Rainshield NT lorsqu'elle est forte,

afin de combattre le mildiou et la brûlure alternarienne de la pomme de terre, avec au maximum six applications par saison. Les données fournies ne sont pas suffisantes pour justifier l'allégation d'efficacité contre la pourriture du tubercule.

Les données fournies en matière d'efficacité et de valeur sont suffisantes pour justifier l'application au sol du fongicide Zoxium® 80W contre le mildiou de la vigne, à une dose de 175-235 g/ha, avec au maximum huit applications par saison. Les données justifient également l'efficacité du mélange en cuve avec le fongicide Nova® 40W (myclobutanil) contre le blanc et la pourriture noire de la vigne.

Les données fournies montrent que le fongicide Zoxium® 80W est efficace, mélangé en cuve avec le fongicide Dithane® DG Rainshield NT (mancozèbe), contre le mildiou et la brûlure alternarienne de la pomme de terre, et seul, contre le mildiou de la vigne, ou encore, mélangé en cuve avec le fongicide Nova® 40W (myclobutanil), contre le blanc et la pourriture noire de la vigne.

Voir annexe V, tableaux 1 et 2.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Lors de l'examen du fongicide Gavel® 75DF et du fongicide Zoxium® 80W, l'ARLA a tenu compte de la Politique fédérale de gestion des substances toxiques[1],[2] et de sa directive d'homologation DIR99-03, pour en arriver aux conclusions suivantes :

- Il n'est pas possible de déterminer si les critères de la PGST pour la persistance du zoxamide et des principaux produits de transformation sont dépassés. La demi-vie du zoxamide de qualité technique dans le sol (15 jours) et dans l'eau (21 jours) est inférieure à la valeur seuil de persistance des substances de la voie 1 de la PGST dans le sol et dans l'eau (≥182 jours). D'après sa pression de vapeur, il est peu probable que le zoxamide soit volatil. Une étude de la persistance dans l'air n'est donc pas nécessaire. On ne connaît pas la persistance du zoxamide initial dans les sédiments, ni celle des principaux produits de transformation au champ.

---

1 La Politique fédérale de gestion des substances toxiques peut être consultée sur le site Internet d'Environnement Canada à l'adresse : www.ec.gc.ca/toxics

2 La *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*, DIR99-03, est disponible auprès du Service de renseignements de l'ARLA : tél. 1-800-267-6315 au Canada ou 1-613-736-3799 de l'extérieur du Canada (il y a des frais d'appel interurbain); Fax (613) 736-3798; courriel, pminfoserv@hc-sc.gc.ca; site Internet de l'ARLA, www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla

- Le zoxamide n'est pas biocumulatif. Les études ont montré que le coefficient de partage *n*-octanol-eau (log K_{oe}) est de 3,76, ce qui est inférieur à la valeur seuil de la voie 1 de la PGST, soit ≥5,0. Les résultats d'une étude avec le crapet arlequin montrent que le zoxamide n'a qu'un faible potentiel de bioaccumulation. Dans les études sur le métabolisme chez les mammifères, on n'a pas observé d'accumulation du composé initial ni de ses métabolites.

- La toxicité du zoxamide est décrite aux chapitres 3 et 6.

- Le zoxamide ne contient aucun produit secondaire ni microcontaminant faisant partie des substances de la voie 1. On ne s'attend pas à trouver des impuretés d'importance toxicologique dans les matières brutes, ni à ce qu'il s'en forme pendant la fabrication du produit.

- La persistance, la bioaccumulation et la toxicité des principaux produits de transformation, soit RH-24549, RH-141288, RH-127450 et RH-139432, ne sont pas connus.

- La formulation commerciale ne contient aucun produit faisant partie des substances de la voie 1 de la PGST.

8.1 Conclusions

On ne connaît pas la persistance du zoxamide dans les sédiments, ni la persistance, la bioaccumulation et la toxicité des principaux produits de transformation, à savoir RH-24549, RH-141288, RH-127450 et RH-139432. Il n'est donc pas possible de déterminer pour l'instant si une ou plusieurs substances de la voie 1 de la PGST pourraient gagner l'environnement suite à l'utilisation du fongicide Gavel® 75DF ou du fongicide Zoxium® 80W.

9.0 Décision réglementaire

Des homologations temporaires ont été accordées au zoxamide de qualité technique et aux préparations commerciales de fongide Gavel® 75DF et de fongicide Zoxium® 80W pour utilisation sur les pommes de terre et les vignes, conformément à l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, aux conditions suivantes :

- présentation d'une formule révisée des spécifications du produit;

- présentation de données sur le potentiel de bioaccumulation dans le biote (coefficient de partage *n*-octanol-eau, K_{oe}) pour les principaux produits de transformation;

- présentation de données sur la persistance du zoxamide dans les sédiments et les systèmes d'eau;

- présentation d'une étude sur la détection du potentiel de sensibilisation par inhalation;
- présentation de données sur la stabilité pendant l'entreposage au congélateur;
- mise en oeuvre d'un programme de gestion environnementale, pour aviser les travailleurs au champ et prévoir la production de rapports sur les réactions de sensibilisation;
- données de surveillance pour déterminer le potentiel de résistance chez la pomme de terre;
- présentation de données d'efficacité permettant de déterminer la dose efficace la plus faible de fongicide Gavel® 75DF contre le mildiou de la vigne;
- présentation de données sur la stabilité du produit pendant l'entreposage.

Références bibliographiques

Atkins, E.L., D. Kellum and K.W. Atkins. 1981. Reducing pesticide hazards to honey bees. Division of Agricultural Sciences, University of California, Berkeley, California. Leaflet # 2883. Pages 2036-2057.

Banfield, A.W.F. 1974. *The Mammals of Canada*. National Museums of Canada, University of Toronto Press.

Brent, K.J. 1995. Fungicide Resistance in Crop Pathogens: How can it be managed? FRAC Monograph No. 1. 48 pages.

Dalke, P.D. and P.R. Sime. 1941. Food habits of the eastern and New England cottontails. *J. Wildl. Manag.* **5**: 216-228.

Delp, C.J., Ed. 1988. Fungicide Resistance in North America. Strategies for preventing or delaying the onset of resistance to fungicides and for managing resistance occurrences. APS Press. Page 14-20.

EPA 1993. *Wildlife Exposure Factors Handbook*. United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Report No. EPA/600/R93/187. Volume I and II.

Harris, L.E. 1975. *Guide for estimating toxic residues in animal feeds and diets*. EPA-540/9-75-019. U.S. EPA, Washington, D.C.

Hoerger, F.D. and E.E. Kenaga. 1972. Pesticide residues on plants: correlation of representative data as a basis for estimation of their magnitude in the environment. *In:* (Coulston, F. and F. Korte, eds.) *Environmental Quality and Safety - Chemistry, Toxicology and Technology. Vol I: Global Aspects of Chemistry, Toxicology and Technology as Applied to the Environment*. pp. 9-28. Academic Press, New York.

Kenaga, E.E. 1973. Factors to be considered in the evaluation of the toxicity of pesticides to birds in their environment. *In:* (Coulston, F. and F. Korte, eds.) *Environmental Quality and Safety - Chemistry, Toxicology and Technology. Vol II: Global Aspects of Chemistry, Toxicology and Technology as Applied to the Environment*. Thieme, Stuttgart, and Academic Press, New York. pp. 166-181.

Peterson, R.L. 1966. *The Mammals of Eastern Canada*. Oxford University Press, Toronto. 465 pp.

Spector, W.S. 1956. Handbook of biological data. W.B. Saunders. Philadelphia, PA. p. 78, p. 187.

Urban, D.J. and N.J. Cook. 1986. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure, Ecological Risk Assessment*. EPA 540/9-85-001. U.S. EPA, Washington, D.C.

Liste d'abréviations

AJP	absorption journalière potentielle
ALENA	Accord de libre-échange nord-américain
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
BAT	benzamide anti-tubuline
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
BPA	bonnes pratiques agricoles
CCMH	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CE_{25}	concentration efficace contre 25 % des organismes de l'essai
CE_{50}	concentration efficace médiane
CEO	concentration, effet observable
CENO	concentration, effet nocif observable
CEP	concentration environnementale prévue
CG	chromatographie (en phase) gazeuse
CL_{50}	concentration létale pour 50 % des individus
CLHP	chromatographie (en phase) liquide haute performance
CMM	cote maximale moyenne (à 24, 48 et 72 h)
CSENO	concentration sans effet nocif observable
CSEO	concentration sans effet observable
DA	délai d'attente (avant la récolte)
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DAR	dose aiguë de référence
DCE	détection (ou détecteur) à capture d'électrons
DDM	détecteur discriminateur de masse
DEEM®	Dietary Exposure Evaluation Model®
DF	pâte granulée
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale pour 50 % des individus
E-T	écart-type
E-TG	écart-type géométrique
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)
F_1	progéniture de première génération
FB	facteur de bioconcentration
FI	facteur d'incertitude
GR	globules rouges
GR	globules rouges
h	heure(s)
ha	hectare(s)
IIP	indice d'irritation primaire
JAT	jours après le traitement
K_{co}	coefficient d'adsorption normalisé pour le carbone organique
K_d	coefficient d'adsorption
K_{oe}	coefficient de partage *n*-octanol-eau
LAI	lutte antiparasitaire intégrée
lb	livre(s)
LD	limite de détection

LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m. c.	masse corporelle
m. s.	masse sèche
m. a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
MS	marge de sécurité
NZW	New Zealand white
OHC	ovaire d'hamster chinois
P_1	première génération parentale
PA	phosphatase alcaline
PAB	produit agricole brut
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
pH	$-\log_{10}$ de la concentration d'ion hydrogène
PHED	Pesticide Handler's Exposure Database
pK_a	constante de dissociation
ppm	parties par million
RP	résidu préoccupant
RRT	résidu radioactif total
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TD_{50}	temps de dissipation de 50 % du produit
$t_{½}$	demi-vie
UV	ultraviolet
WP	poudre mouillable
μg	microgramme
μL	microlitre

Annexe I Méthode d'analyse

Tableau 1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Produit	Analyte	Méthode	Récupération	E-T	Acceptabilité de la méthode
Qualité technique	zoxamide	CLHP-UV	non requise	0,56 %	acceptable
	impuretés	CLHP-UV et CG avec détection à ionisation de flamme	83-130 %	3,5-31 %	acceptable

Tableau 2 Méthode pour l'analyse de la préparation

Produit	Analyte	Méthode	Récupération moyenne (%)	E-T	Acceptabilité de la méthode
Fongicide Zoxium® 80W	zoxamide	CLHP-UV à 210 nm (Méthode 95-159-02)	99,7 (n = 5)	0,18 (n = 5)	acceptable
Fongicide Gavel® 75DF	zoxamide	CLHP-UV à 210 nm (Méthode 95-159-02)	non fournie	0,26 (n = 6)	acceptable
	mancozèbe	dégagement de CS_2	non requise pour la méthode acceptée		

Tableau 3 Méthodes pour l'analyse des résidus

MÉTHODES ANALYTIQUES : MATRICES VÉGÉTALES ET ANIMALES
CG avec détecteur à capture d'électrons (CG-DCE) et CG avec détecteur discriminateur de masse (CG-DDM). Résidu préoccupant (RP) : résidu de zoxamide comme tel, soit le 3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-éthyl-1-méthylacétonyl)-*p*-toluamide, pour la vigne; résidus combinés de zoxamide et de ses métabolites, soit l'acide 3,5-dichloro-1,4-benzènedicarboxylique (désigné par la compagnie sous le nom de code RH-141455 ou RH 1455) et l'acide 3,5-dichloro-4-hydroxyméthylbenzoïque (RH-141452 ou RH-1452), pour la pomme de terre.

Matrice	Vigne					
	raisins	jus	raisins secs			
Limite de quantification (LQ)	0,01	0,01	0,01			
Récupération : moyenne (%) ± E-T	91,5 ± 15,8	Moyenne 109	Moyenne 107			
Matrice	Pomme de terre (somme de trois métabolites)					
	tubercule	flocons	croustilles	pelure		
Limite de quantification (LQ)	0,06	0,06	0,06	0,06		
Récupération : moyenne (%) ± E-T	81,5 - 92,3 ±13,3 -19	103 ± 13	93,2 ± 9,9	87 - 127		
Matrice	Bétail laitier et volaille					
	Lait	Viande maigre	Lipides	Oeufs	Foie	Reins
Limite de quantification (LQ)	Aucune méthode présentée					
Récupération : moyenne (%) ± E-T	Sans objet					

Annexe II Sommaire des études de toxicité avec le zoxamide

MÉTABOLISME

Le zoxamide est rapidement et largement absorbé, métabolisé et excrété par les deux sexes, à toutes les doses. Environ 61 % de la dose administrée est systématiquement absorbée. Dans le groupe traité à forte dose, de grandes quantités du composé initial sont décelées dans les fèces, ce qui semble indiquer une absorption moindre. La concentration est maximale dans le plasma 8 h environ après l'administration de la dose. Les concentrations de résidus sont les plus élevées dans les organes associés à l'absorption (foie, estomac, intestins). Le métabolisme se fait surtout par hydrolyse primaire, par des réactions passant par le glutathion et par déshalogénation réductrice; par oxydation secondaire du méthyle du noyau aromatique et d'autres chaînes latérales aliphatiques; par conjugaisons de l'acide glucuronique et de l'acide aminé terminaux. Aucun résidu n'est décelé dans l'air expiré. Dans les urines et les fèces, on décèle le composé initial et 35 métabolites; 24 sont caractérisés. Dans la bile, il y a 17 métabolites, dont13 sont caractérisés. Aucun métabolite, excepté le composé initial, ne représente à lui tout seul plus de 10 % de la dose administrée. Les métabolites fécaux et urinaires sont quantitativement et qualitativement comparables chez les deux sexes. La comparaison d'animaux traités à dose unique avec d'autres traités à doses répétées semble indiquer l'induction de métabolisme (glutathion-transférase et [ou] glutathion comme cofacteur). L'élimination dans le plasma est biphasique, avec une demi-vie d'élimination de 12-14 h aussi bien chez les groupes traités à faible dose que chez ceux traités à forte dose. Plus de 85 % de la dose administrée dans les études à dose unique est excrétée en l'espace de 24- 48 h (74-92 % par les fèces et 4-27 % par l'urine). L'excrétion biliaire est rapide (> 50 % de la dose en 12 h) et représente 39 % de la dose administrée. Le composé initial constitue 12-23 % (dose faible) et 71-74 % (dose élevée) du résidu excrété. Les quantités de résidus dans les tissus sont faibles (5 jours après l'administration, 0,04-0,17 % de la dose administrée se retrouve dans les tissus et 0,34-1,9 % dans la carcasse), ce qui semble indiquer qu'il n'y a pas accumulation.
Les deux principaux métabolites (RH-141452 et RH-141455), qui sont des métabolites mineurs chez le rat, ont été étudiés dans le cadre de recherches séparées sur le métabolisme. Plus de 97 % de la dose administrée (RH-141452) est excrétée en 24 h. Plus de 94 % du métabolite est éliminé à l'état intact dans l'urine. Deux conjugués du glucuronide et un conjugué de la glycine (~ 3 % de la dose administrée) sont décelé dans l'urine. Une fraction additionnelle de 1,6 % de la dose administrée est excrétée à l'état intact dans les fèces. L'excrétion de RH-141455 est plus lente; 47 % de la dose est excrétée en 24 h, et une fraction additionnelle de 32 % est excrétée entre 24 et 48 heures. Plus de 92 % de la dose administrée est récupérée (environ 73 % dans les fèces, 11 % dans l'urine, 9 % dans les eaux de rinçage de la cage) sous forme de RH-141455 non transformé (> 96 %).

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	CSEO OU CSENO et CEO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË : matière active de qualité technique			
Orale 95R-268 MRID 44731805	Rat Crl:CDBR 5000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c. Dose limite	Aucun cas de mortalité. Diarrhée et fèces contenant une matière blanche chez quelques rats au jour 2. Fourrure colorée en rouge autour des yeux et du museau chez quelques rats.
Orale 98R-165 MRID 44731806	Souris Crl:CD-1(ICR)BR 5000 mg/kg m. c.	DL_{50} 5000 mg/kg m. c. Dose limite	Aucun cas de mortalité. Aucun signe clinique. Pas de macropathologie.
Cutanée 95R-269 MRID 44731807	Rat Crl:CDBR 2000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 2000 mg/kg m. c. Dose limite	Aucun cas de mortalité attribuable au traitement. Fourrure colorée en rouge autour des yeux et du museau chez quelques rats. 1 ♂, 1 ♀, fèces peu abondantes au jour 2. Peau sèche et rouge chez plusieurs rats au jours 2 et 6-8. Pas de macropathologie.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	CSEO OU CSENO et CEO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Respiratoire 95R-266 MRID 44731808	Rat Crl:CDBR 0, 1,9, 5,3 mg/L (concentration par gravimétrie) diamètre aérodynamique moyen en masse (DAMM) = 4,0-4,3 μm E-TG = 2,2, 2,1 % par inhalation	CL_{50} > 5,3 mg/L Dose limite	Aucun cas de mortalité. Coloration rouge au niveau du museau et des yeux chez 3 témoins et chez 5 rats traités à la dose élevée. Rétablissement au jour 1. Pas de macropathologie.
Irritation de la peau 95R-270 MRID 44731810	Lapin NZW 0,5 g	Non irritant	Aucune irritation observée chez aucun lapin IIP (cote maximale moyenne [CMM] à 24, 48, 72 h) = 0
Irritation des yeux 95R-271 MRID 44731809	Lapin NZW 0,1 g	EPA : irritant modéré ARLA : irritant léger	CMM (24, 48, 72 h) = 15,2 Toutes les cotes sont de 0 au jour 7 Opacité cornéenne; disparue à 72 h EPA : prudence ARLA : prudence, irritant pour les yeux
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler) 97R-074 MRID 44731812	Cobaye Hartley femelle	Sensibilisateur puissant	ARLA : sensibilisateur de la peau Expérience titrimétrique : 100, 25, 7,5, 2,5, 0,75, 0,25 % de MAQT sur des bandes adhésives Incidence d'animaux positifs :10/19, 9/10, 7/10, 8/10, 10/10, 7/10. Témoin naïf, 0/40. Niveaux de réaction chez les animaux positifs : 1-2. Incidence > 15 % d'animaux sensibilisés, définie comme étant positive Étiquetage requis
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler) 98R-154 MRID 44731813	Cobaye Hartley mâle	**L'étude n'est pas acceptable en raison du changement de solvant au test de provocation**	s/o
Sensibilisation de la peau (test de maximisation) 95RC-170 MRID 44731811	Cobaye, albino, Hra:(DH)fBR mâles	Sensibilisateur puissant	ARLA : sensibilisateur de la peau Réactions dermiques, moyennes à fortes, chez tous les animaux exposés (niveaux de réaction 2-3). Incidence > 30 % d'animaux sensibilisés, définie comme étant positive Étiquetage requis

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	CSEO OU CSENO et CEO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË : métabolites de la MAQT			
Orale 98R-049 MRID 44731834	Souris Crl:CD-1(ICR)BR 5000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c. Dose limite **Métabolite RH-141452**	Aucun cas de mortalité attribuable au traitement. Fèces peu abondantes chez 1 ♂ au jour 1 seulement. Coloration brune et jaune de la région anogénitale chez 1 ♂ au jour 1 seulement. Pas de macropathologie.
Orale 98R-047 MRID 44731837	Souris Crl:CD-1(ICR)BR 5000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c. Dose limite **Métabolite RH-141455**	Aucun cas de mortalité. Aucun signe clinique. Pas de macropathologie.
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË : préparation commerciale fongicide Zoxium® 80W			
Orale 97R-085 MRID 44732102	Rat Crl:CDBR 5000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c. Dose limite	Aucun cas de mortalité. Aucun signe.
Cutanée 97R-086 MRID 44732103	Rat Crl:CDBR mg/kg m. c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c. Dose limite	Aucun cas de mortalité. Coloration rouge de la fourrure autour des yeux et sur le museau (persistante chez plusieurs rats). Chez certains animaux : fèces passives, pâles, peu abondantes; rétablissement au jour 5. Déshydratation de la peau chez certains animaux, persistant chez deux ♀ jusqu'à la fin de l'étude.
Respiratoire (nez seulement) 97R-089 MRID 44732104	Rat Crl:CDBR 3,8 mg/L (concentration gravimétrique) DAMM = 3,4 μm E-TG = 2,3	CL_{50} > 3,8 mg/L Dose limite	1 cas de mortalité. L'animal mort avait les poumons rougis. Coloration rouge de la fourrure autour des yeux et du museau (chez plusieurs rats). Aucun autre signe.
Irritation de la peau 97R-087 MRID 44732106	Lapin NZW 0,5 g	EPA : irritant modéré ARLA : irritant modéré	IIP (CMM à 24, 48, 72 h) : 3,2 Érythème très léger à nettement défini, persistant jusqu'à la fin. En détachant la bande, oedème très léger à modéré, évoluant en 24 h de très léger à grave; disparition au jour 7. Déshydratation chez 5 lapins sur 6 au jour 7. Mise en garde : irritant cutané Agent irritant la peau. Éviter tout contact avec la peau
Irritation des yeux 97R-088 MRID 44732105	Lapin NZW 0,1 g	EPA : irritant modéré ARLA : irritant minime	CMM (à 24, 48, 72 h) : 2,95 Opacité cornéenne disparue à 72 h. Tous les signes ont disparu à 72 h. ARLA : mise en garde, irritant pour les yeux (relevé en valeur d'après la durée de l'opacité)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	CSEO OU CSENO et CEO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler) 97R-090 MRID 44732107	Cobaye Hartley femelle	Sensibilisateur cutané	Irritation croissante, notée durant la phase d'induction. 9 animaux positifs sur 20. Indices d'irritation de 1. Incidence > 15 %, définie comme étant positive. Étiquetage requis.
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË : préparation commerciale fongicide Gavel® 75DF			
Orale 97R-062 MRID 44732133	Rat Crl:CDBR 5000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c. Dose limite	Aucun cas de mortalité. Apathie, diarrhée, matière rouge autour du museau, fèces peu abondantes, fèces molles, respiration bruyante, démarche anormale, minceur, position basse du corps, coloration de la région anogénitale, fèces couleur du tan et (ou) alopécie observées chez certains rats; rétablissement au jour 10. Gain de m. c. inférieur de 36 % à celui des témoins historiques.
Cutanée 97R-063 MRID 44732134	Rat Crl:CDBR 5000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c. Dose limite	Aucun cas de mortalité. Larmoiement (1/6), fèces peu abondantes (4/6), coloration rouge de la fourrure autour des yeux et du museau, déshydratation et (ou) croûtes cutanées chez plusieurs rats, jusqu'au jour 14.
Respiratoire (par le nez seulement) 97R-066 MRID 44732135	Rat Crl:CDBR 5,1 mg/L (concentration gravimétrique) DAMM = 5,6 ± 0,2 μm E-TG = 2,3 35 % de particules < 4 μm	CL_{50} > 5,1 mg/L Dose limite	Aucun cas de mortalité. Aucun signe attribuable au traitement. L'auteur a indiqué qu'il n'était pas possible d'obtenir une atmosphère avec un DAMM de 4 μm ou moins.
Irritation de la peau 97R-064 MRID 44732137	Lapin NZW 0,5 g	EPA : irritant léger ARLA : irritant minime	IIP (CMM à 24, 48, 72 h) : 0,39 Érythème très léger à bien défini, disparu à 72 h. Le très léger oedème a disparu à 48 h. ARLA : pas d'étiquetage requis
Irritation des yeux 97R-065 MRID 44732136	Lapin NZW 0,1 g	EPA : irritant modéré ARLA : irritant minime	CMM (24, 48, 72 h) : 13,8 Opacité cornéenne, disparue au jour 7. Iritis, disparue à 48 h. Conjonctivite, disparue au jour 7. ARLA : mise en garde, irritant pour les yeux (relevé en valeur d'après la durée de l'opacité)
Sensibilisation de la peau (test de maximisation) 97R-067 MRID 44732138	Cobaye Hartley femelle	Sensibilisateur	12 animaux positifs sur 18. Indices d'irritation de 1 et 2. Incidence > 30 %, définie comme étant positive. Étiquetage requis.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	CSEO OU CSENO et CEO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ À COURT TERME Note : les valeurs en % représentent le % de témoins			
Cutanée, 28 jours 97R-075 MRID 44731818	Rat Crl:CDBR 0, 150, 400, 1000 mg/kg m. c. par jour	CSENO systémique = 1000 mg/kg m. c. par jour Dose limite CSENO cutanée : non déterminée CENO cutané : < 150 mg/kg m. c. par jour	♂ différentiel de la leucocytémie : lymphocytes ↓, neutrophiles ↑ à 1000 ♀: leucocytémie ↑ à 1000 ♀: albumine ↓, globine ↑ à 400, 1000; rapport albumine/globine ↓ dans tous les groupes traités. La toxicité cutanée touche tous les animaux : croûtes ↑ incidence et ↑ chez ♀ avec la dose. L'histopathologie de la peau traitée révèle de l'hyperplasie, de l'hyperkératose et de l'inflammation. Lésions au niveau du derme : glandes sébacées hyperplasiques; infiltrations cellulaires inflammatoires mixtes (leucocytes mononucléaires et polymorphonucléaires) et vasculite/péri-vasculite au niveau du derme profond. La matière de qualité technique n'est pas un irritant dermique dans les essais de toxicité aiguë. La réaction cutanée ci-dessus est probablement une réaction de sensibilisation.
alimentaire, 90 jours 94R-075 MRID 44731814	Souris Crl:CD-1(CR)BR VAF/+ 0, 70, 700, 2500, 7000 ppm ♀ : 17, 174, 574, 1666 mg/kg m. c. ♂ : 12, 123, 436, 1212 mg/kg m. c.	CSENO ≥ 1666 mg/kg m. c. par jour 7000 ppm Dose limite CENO non déterminé	Aucun cas de mortalité attribuable au traitement Aucun effet notable
Alimentaire, 90 jours, toxicité/neuroto-xicité 94R-233 MRID 44731815	Rat Crl:CDBR 0, 1000, 5000, 20000 ppm ♀ : 80, 401, 1622 mg/kg m. c. par jour ♂ : 74, 372, 1509 mg/kg m. c. par jour	CSENO ≥ 1509 mg/kg m. c. par jour Dose limite CENO non déterminé	Aucun cas de mortalité lié au traitement 1 ♀ traitée à forte dose présente des lymphosarcomes (non considérés comme étant attribuables au traitement) Aucun effet sur la batterie d'observations fonctionnelles (BOF)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	CSEO OU CSENO et CEO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Alimentaire, 90 jours 96R-030 MRID 44731816	Chien Beagle 0, 1500, 7500, 30 000 ppm ♀ : 62, 322, 1055 mg/kg m. c. par jour ♂ : 55, 281, 1139 mg/kg m. c. par jour	CSENO ♀ : 62 mg/kg m. c. par jour ♂ : 281 mg/kg m. c. par jour CENO ♀ : 321,6 mg/kg m. c. par jour ♂ : 1139 mg/kg m. c. par jour	Aucun cas de mortalité attribuable au traitement **♀ à 321,6 (7500 ppm)** ↑ masses moyennes, absolue et relative, du foie (23 et 27 %) **♀ et ♂ à 1055/1139 (30 000 ppm)** ↓ m. c. (18-21 % à la semaine 16), gain de m. c. (61-64 % à la semaine 16), consommation alimentaire totale (14-21 %) aux semaines 8 (♂) et 16 (♀), ↓ albumine (11-15 %), rapport albumine/globuline (20-27 %), ↑ masses absolue et relative du foie (22-35 % et 55-63 %), accompagnée d'hypertrophie hépatocellulaire. Hypertrophie de l'épithélium folliculaire thyroïdien chez 1 ♀ et 1 ♂ **♀ à 1055 (30 000 ppm) à 8 et 16 semaines** ↓ GR (10-15 %), ↑ TCMH (8-12 %) et CCMH (3-6 %) **♂ à 1139 (30 000 ppm) à 16 semaines** ↓ lymphocytes (63 %), ↑ neutrophiles (48 %)

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	CSEO OU CSENO et CEO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
alimentaire, 12 mois 95R-277 MRID 44731817	Chien Beagle 0, 1500, 7500, 30 000 ppm ♀ : 0, 48, 278, 994 mg/kg ♂ : 0, 50, 255, 1016 mg/kg	CSENO 48 mg/kg m. c. par jour (1500 ppm) CENO 255 mg/kg m. c. par jour (7500 ppm)	Aucune mort attribuable au traitement **♀ à 255/278 (7500 ppm)** ↓ m. c. (-13 %) et gain de m. c. (-57 %) dans les 4 premières semaines de l'étude, puis persistance. ↑ incidence animaux avec fèces molles (témoins à 8 jours par rapport à 26 jours) **♀ et ♂ à 255/278 (7500 ppm)** ↑ masses abs. et rel. du foie (11-22 %), ↑ masse de thyroïde (11-31 %), ↑ PA à 6 et 12 mois (♂ : +125 %, +106 %; ♀ : +42 % à 6 mois) **♀ à 994 (30 000 ppm)** 1 animal dont le foie semblait atteint, 1 animal avec nécrose hépatique multi-focale **♀ et ♂ à 994/1016 (30 000 ppm)** ↑ incidence animaux avec fèces molles ↓ gain de m. c. (♀ : -117 %; ♂ : -76 %) dans les 4 premières semaines de l'étude, persistant par la suite, ↓ m. c. (♂ : -6 %; ♀ : -12 %) à 52 semaines. ↓ consommation alimentaire (♂ : -20 %, -25 %; ♀ : -24, -19, -20 %) pendant les 2-3 premières semaines, ↑ masses absolue et relative du foie (22-48 %), ↑ masse de la thyroïde (28-50 %). Hypertrophie hépatocytaire diffuse chez 1 ♀, 2 ♂. ↑ PA à 3, 6, 9, 12 mois (à 6 et 12 mois : ♂ +256 %, +327 %; ♀ +75 %, +117 %) Pas de lésions néoplasiques.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	CSEO OU CSENO et CEO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
TOXICITÉ CHRONIQUE ET POUVOIR ONCOGÈNE			
Alimentaire 80 semaines (18 mois) 96R-094 96R-094A MRID 44731819	Souris CD-1 0, 350, 1750, 7000 ppm ♀ : 60, 326, 1289 mg/kg m. c. par jour ♂ : 51, 251, 1021 mg/kg m. c. par jour	Toxicité chronique CENO : non déterminé CSENO ≥1289 mg/kg m. c. par jour Dose limite Pouvoir oncogène : aucune réaction oncogène aux doses administrées	Chez ♀ seulement, observation d'une tendance non significative de ↑ d'adénomes bronchioalvéolaires. L'incidence maximale se situait dans les limites correspondant aux témoins historiques. En combinaison avec les carcinomes bronchioalvéolaires, il n'y a aucune signification statistique.
Alimentaire, 2 ans 94RC-236 94RC-236A MRID 44731821	Rat Sprague-Dawley (Crl:CDBR) 0, 1000, 5000, 20 000 ppm ♀ : 65, 328, 1331 mg/kg m. c. par jour ♂ : 51, 260, 1058 mg/kg m. c. par jour	Toxicité chronique CENO : non déterminé CSENO ≥1331 mg/kg m. c. par jour Dose limite Pouvoir oncogène : aucune réaction oncogène aux doses administrées	Au sacrifice intermédiaire seulement : ↑ masse relative du foie chez ♀ à 328, 1331 mg/kg m. c.
TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION ET (OU) LE DÉVELOPPEMENT			
Plusieurs générations 95R-272 MRID44770001	Rat Crl:CDBR 0, 1000, 5000, 20 000 ppm mg/kg m. c. par jour: P_1 ♀ : 82, 409, 1624 P_1 ♂ : 71, 360, 1474 F_1 ♀ : 108, 534, 2239 F_1 ♂ : 100, 489, 2091	Parents CENO 1624 mg/kg m. c. par jour CSENO 409 mg/kg m. c. par jour Progéniture CENO non déterminé CSENO ≥2091 mg/kg m. c. par jour Dose limite Reproduction CENO non déterminé CSENO ≥2091 mg/kg m. c. par jour Dose limite	♀ à 1624 (20 000 ppm) : ↓ gain de m. c. chez P (-12 %) pendant la période pré-accouplement; ↓ m. c. chez F_1 (-6 à -16 %) pendant la période pré-accouplement; ↓ perte d'efficacité au niveau alimentaire pendant la période pré-accouplement (-6 à -7 %) chez P et F_1. ↑ des masses (abs. et rel.) du foie à la dose moyenne (7-8 %) et à la dose élevée (12-13 %) chez P_1 seulement; pas d'histopathologie.

ÉTUDE	ESPÈCE/SOUCHE ET DOSES	CSEO OU CSENO et CEO (mg/kg m. c. par jour)	ORGANES CIBLES, EFFETS SIGNIFICATIFS, COMMENTAIRES
Tératogénicité (gavage) 97R-079 MRID44731823	Rat Crl:CDBR 0, 100, 300, 1000 mg/kg m. c. par jour	Toxicité maternelle : CENO : non déterminé CSENO ≥1000 mg/kg m. c. par jour Toxicité pour le développement : CENO : non déterminé CSENO ≥1000 mg/kg m. c. par jour Dose limite Non tératogène	Aucun effet Non tératogène
Tératogénicité (gavage) 95R-267 MRID 44731824	Lapin NZW 0, 100, 300, 1000 mg/kg m. c. par jour	Toxicité maternelle CENO : non déterminé CSENO ≥1000 mg/kg m. c. par jour Toxicité pour le développement CENO : non déterminé CSENO ≥1000 mg/kg m. c. par jour Dose limite Non tératogène	Aucun effet Non tératogène

ÉTUDE	ESPÈCE, SOUCHE OU TYPE DE CELLULE	DOSES UTILISÉES	EFFETS SIGNIFICATIFS ET COMMENTAIRES
GÉNOTOXICITÉ			
Essai de mutation bactérienne inverse (essai d'Ames) 96R-262 MRID 44731825	*Salmonella typhimurium* his - TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	50, 200, 500, 2000, 5000 µg/plaque Zoxamide technique	Négatif (±S9)
Mutation génétique in vitro chez les mammifères au locus HGPRT 94RC-077 MRID 44731826	culture d'OHC	Plage : Essai 1 : 5-65 µg/mL / -S9 Essai 1 : 2-55 µg/mL / +S9 Essai 2 : 20-50 µg/mL / -S9 Essai 2 : 25-55 µg/mL /+S9 Zoxamide technique	Négatif (±S9) Non mutagène au locus HGPRT dans les cellules d'OHC
Cytogénétique in vitro chez les mammifères (aberrations chromosomiques) 96RC-125 MRID 44731827	culture d'OHC	Plage : 0,9689-100 µg/mL ± S9 Zoxamide technique	Aucune aberration chromosomique structurelle jusqu'à la limite de toxicité, aussi bien en présence qu'en l'absence de S9 Augmentation du nombre d'aberrations chromosomiques aussi bien en présence qu'en l'absence de S9
Cytogénétique in vivo chez les mammifères (essai du micronoyau) 95R-264 MRID 44731828	Souris CD-1	200, 1000, 2000 mg/kg m. c. Zoxamide technique	Négatif
Distribution dans la moelle osseuse 97R-173 MRID 44731830	Souris CD-1	2000 mg/kg m. c. Zoxamide technique	Les équivalents de zoxamide se répartissent dans la moelle osseuse des souris, atteignant des concentrations de 5-55 ppm (µg/g de moelle osseuse)
Essai de mutation bactérienne inverse (essai d'Ames) 98R-050 MRID 44731835	*S. typhimurium* his - TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	50, 200, 500, 2000, 5000 µg/plaque **Métabolite : RH-141452**	Négatif (±S9)
Essai de mutation bactérienne inverse (essai d'Ames) 98R-048 MRID 44731838	*S. typhimurium* his - TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	50, 200, 500, 2000, 5000 µg/plaque **Métabolite : RH-141455**	Négatif (±S9)

ÉTUDE	ESPÈCE, SOUCHE OU TYPE DE CELLULE	DOSES UTILISÉES	EFFETS SIGNIFICATIFS ET COMMENTAIRES
ÉTUDES SPÉCIALES			
Neurotoxicité aiguë 95R-182 MRID44731831	Rat Crl:CDBR 0, 123, 485, 1976 mg/kg m. c. par jour	CENO : non déterminé CSEO ≥ 1976 mg/kg m. c. par jour Dose limite	Aucun cas de mortalité attribuable au traitement Aucun effet sur la BOF Pas de neuropathologie
Alimentaire, 90 jours, toxicité et neurotoxicité, 94R-233 MRID 44731815	Rat Crl:CDBR 0, 1000, 5000, 20 000 ppm ♀ : 80, 401, 1622 mg/kg m. c. par jour ♂ : 74, 372, 1509 mg/kg m. c. par jour	CENO : non déterminé CSENO ≥ 1509 mg/kg m. c. par jour Dose limite	Aucun cas de mortalité attribuable au traitement 1 ♀ traitée à dose élevée avait des lymphosarcomes multicentriques (non considérés comme étant liés au traitement) Aucun effet sur la BOF
Mécanisme d'action 98R-1098 MRID	Les composés BAT, RH-117281 et RH-54032, inhibent la division du noyau dans le champignon oomycète *Phytophthora capsici* par perturbation des microtubules cellulaires, résultat de la formation d'une liaison covalente très spécifique avec la sous-unité β de la tubuline. Des essais d'assemblage microtubulaire in vitro démontrent une inhibition de l'assemblage par RH-117281 et RH-54032, qui a nécessite de façon tout à fait inhabituelle une incubation prolongée avec la tubuline. Le RH-117281 a un pouvoir d'inhibition de l'assemblage microtubulaire et de la croissance des cellules de lymphomes de souris comparable à celui du carbendazim, mais il est considérablement moins actif que la colchicine et la vinblastine. Tout comme dans les expériences de marquage de cellule entière, on a montré que la liaison de RH-54032 radiomarqué à la tubuline bovine isolée passe par la sous-unité β. De plus, la liaison non spécifique à d'autres protéines, que l'on suppose être de nature covalente dans les conditions de l'essai, a été démontrée dans l'essai avec les cellules de lymphomes de souris. Étant donné que la liaison du RH-54032 radiomarqué à la tubuline isolée se trouve fortement inhibée par la colchicine, la podophyllotoxine et la nocodazole, mais non par la vinblastine, il semble probable que la BAT se lie sur le site de liaison entre la colchicine et la tubuline ou à proximité de celui-ci.		
Mortalité causée par le composé : dans les études spéciales à long et à court termes, la mortalité n'a PAS été identifiée comme étant un effet produit par le composé.			
DAR recommandée : aucune n'a été recommandée			
DJA recommandée : $\frac{\text{48 mg/kg m. c. par jour (CSENO)}}{\text{100 (FI)}} = \text{0,48 mg/kg m. c.}$ D'après une étude sur la toxicité chronique avec le chien. CENO de 255 mg/kg m. c. par jour (7500 ppm), fondé sur la diminution de la m. c., du gain de m. c. et de la consommation d'aliments ainsi que sur l'augmentation des masses absolue et relative du foie, de la PA sérique et de la masse de la thyroïde. **ME pour un ou d'autres effets toxicologiques sensibles :** s/o			

Annexe III Résidus

MODE D'UTILISATION PROPOSÉ POUR LE CANADA							
		Méthode d'applic.	Dose kg m. a./ha	Applications par saison	Dose max. kg m. a./ha	DA (jours)	Restrictions
Pomme de terre	fongicide Gavel® 75DF	foliaire	0,187	6	1,122	3	Aucune
	fongicide Zoxium® 80W	foliaire	0,187	6	1,122	3	Aucune
Vigne	fongicide Gavel® 75DF	foliaire	0,187	6	1,122	66	Aucune
	fongicide Zoxium® 80W	foliaire	0,224	8	1,8	14	Aucune

MÉTABOLISME VÉGÉTAL ET MÉTABOLISME ANIMAL

Environ 90 % du RRT dans les raisins ont été caractérisés et identifiés. Le zoxamide a été identifié comme étant le principal constituant résiduel. Environ 85 % de la radioactivité totale décelée dans les tubercules de pommes de terre a été caractérisée et identifiée. Les principaux métabolites identifiés dans les tubercules étaient le RH-1455 et le RH-1452; le zoxamide initial n'a pas été décelé.

Le RP est défini comme étant le résidu de zoxamide comme tel, soit le 3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-éthyl-1-méthylacétonyl)-*p*-toluamide, pour la vigne, et le résidu combiné de zoxamide et de ses métabolites, soit l'acide 3,5-dichloro-1,4-benzènedicarboxylique (désigné par la compagnie sous le nom de code RH-141455 ou RH 1455) et l'acide 3,5-dichloro-4-hydroxyméthylbenzoïque (RH-141452 ou RH-1452), pour les pommes de terre.

Matrice	DA	RRT [marqués uniformément sur le noyau], ppm	RRT [marqués en 2], ppm
Tubercule de pomme de terre	14	0,178	s/o
Raisins	26-28	0,735	s/o

MÉTABOLISME ANIMAL

Dans l'ensemble, on a pu identifier ou caractériser de façon satisfaisante 85-92 % des RRT dans le lait et les tissus. Le zoxamide initial n'a pas été décelé dans les tissus ni dans le lait de chèvre. Dans le lait, M12a et M12b sont les principaux résidus, représentant environ 38 % du RRT. Parmi les autres métabolites identifiés dans le lait, il y a RH-141288, RH-127450 et RH-141454, chacun représentant 12-20 % du RRT. Dans les graisses, le RH-127450 constitue la majeure partie des résidus, soit 65 % du RRT; le RH-141288, également identifié, représente 16 % du RRT. Dans le foie, les résidus sont surtout constitués de sept métabolites polaires identifiés principalement comme étant des conjugués d'acide glucuronique du composé initial hydroxylé. Le profil métabolique des reins et des muscles est comparable à celui du foie. Au moins cinq métabolites additionnels ont été décelés en quantités mineures dans les reins et les muscles.

Matrice	% de la dose administrée (ppm)
Chèvre	^{14}C (marquage uniforme sur le phényle)
Tissus	0,5 (1,1)
Lait	0,3 (0,236)
Sang	données non fournies
Fèces	36,1
Urine	40,9

ESSAIS AVEC ASSOLEMENT EN MILIEU CLOS
2,0 kg m. a./ha (1,1 x BPA); une seule application foliaire post-levée

Culture	Partie de la culture	Intervalle pour la plantation (jours après le traitement [JAT])	Délai d'attente (DA) avant récolte	RRT en équivalent de ^{14}C-zoxamide marqué en position 1 (ppm)
Moutarde	feuilles	30, 145, 210, 368	92, 255, 308, 423	< 0,01-0,041
Radis	feuilles, racines	30, 210, 368	92, 255, 423	0,011-0,048
Sorgho	fourrage, épi, graine	31, 210, 368	70, 238, 336, 406, 504	< 0,01-0,05
Blé	fourrage, graine	138	279, 368	< 0,01
Soya	fourrage, foin, graine	31, 210, 368	70, 179, 238, 362, 406, 530	0,012-0,189
Navets	feuilles, racines	138	308	< 0,01-0,042

MÉTHODES ANALYTIQUES : MATRICES VÉGÉTALES ET ANIMALES
CG-DCE et CG-DDM
Résidu préoccupant (RP) : résidu de zoxamide comme tel, soit le 3,5-dichloro-*N*-(3-chloro-1-éthyl-1-méthylacétonyl)-*p*-toluamide, pour la vigne; résidus combinés de zoxamide et de ses métabolites, soit l'acide 3,5-dichloro-1,4-benzènedicarboxylique (désigné par la compagnie sous le nom de code RH-141455 ou RH 1455) et l'acide 3,5-dichloro-4-hydroxyméthylbenzoïque (RH-141452 ou RH-1452), pour la pomme de terre.

Matrice	Vigne					
	raisins	jus	raisins secs			
Limite de quantification (LQ)	0,01	0,01	0,01			
Récupération : moyenne (%) ± E-T	91,5 ± 15,8	Moy. : 109	Moy. : 107			

Matrice	Pomme de terre (somme de trois métabolites)					
	tubercule	flocons	croustilles	pelure		
Limite de quantification (LQ)	0,06	0,06	0,06	0,06		
Récupération : moyenne (%) ± E-T	81,5 - 92,3 ±13,3 -19	103 ± 13	93,2 ± 9,9	87 - 127		

Matrice	Bétail laitier et volaille					
	Lait	Viande maigre	Lipides	Oeufs	Foie	Reins
Limite de quantification (LQ)	Aucune méthode présentée					
Récupération : moyenne (%) ± E-T	Sans objet					

ESSAIS DE STABILITÉ LORS DE L'ENTREPOSAGE EN CONGÉLATEUR
Stabilité des résidus de zoxamide à -20 °C entre 0 et 17,5 mois
Des échantillons de métabolites et de résidus d'origine animale ont été entreposés pendant les périodes de l'étude

Durée d'entreposage (mois) Raisins	Ajout (ppm) de composé initial seulement	% de résidus récupérés sans délai d'entreposage			% de résidus récupérés après entreposage		
		raisins	jus	raisins secs	raisins	jus	raisins secs
0-17,5 mois	0,09-0,94	90	99	78	75-159	52-96	57-140

Durée d'entreposage (mois) Pomme de terre	Ajout (ppm) de composé initial et de deux métatbolites	% de résidus récupérés sans délai d'entreposage			% de résidus récupérés après entreposage		
		tubercule	flocons	crous-tilles	tubercule	flocons	crousti lles
2 - 11 mois	0,06-0,86	95-128	aucun	aucun	107-144	aucun	aucun

ESSAIS DE STABILITÉ LORS DE L'ENTREPOSAGE EN CONGÉLATEUR
Stabilité des résidus de zoxamide dans les substrats tels que la viande, le lait et les oeufs.
Des échantillons de métabolites et de résidus d'origine animale ont été entreposés pendant les périodes de l'étude

Entreposage (mois)	% de résidus récupérés sans délai d'entreposage				% de résidus récupérés après entreposage			
	Foie de boeuf	**Lait**	**Poitrine de poulet**	**Oeufs**	**Foie de boeuf**	**Lait**	**Poitrine de poulet**	**Oeufs**
	Pas de données fournies							

RÉSIDUS SUR LES RAISINS ET LES POMMES DE TERRE : ESSAIS SUPERVISÉS

Denrée et portion analysées	**Formulation**	**Application**			**DA (jours)**	**Résidus (ppm)**
		Nombre	**Dose totale (kg m. a./ha)**	**BPA (%)**		
Raisins	fongicide Gavel® 75DF ou fongicide Zoxium® 80W	10	1,4-4,48	80-250	14	1,2-4,5
Tubercule de pomme de terre		10	1,4-2,8	110-200	3	< 0,06

ÉTUDES SUR LA TRANSFORMATION : concentrations résiduelles de zoxamide dans les raisins, les pommes de terre et les fractions transformées

Matrice et fraction	**Dose (kg m. a./ha)**	**DA (jours)**	**Résidus dans le PAB (ppm)**	**Facteur de concentration**
Jus de raisin : clarifié	1,4-2,8	14	0,313-0,393	0,05x
Jus de raisin : non clarifié			0,313-0,393	0,10x
Raisins en grappes			0,313-0,393	6,97x (facteur théorique = 4,7x)

ÉTUDES SUR LA TRANSFORMATION : concentrations résiduelles de zoxamide dans les raisins, les pommes de terre et les fractions transformées

Matrice et fraction	Dose (kg m. a./ha)	DA (jours)	Résidus dans le PAB (ppm)	Facteur de concentration
Croustilles de pommes de terre	11,2	3	0,047	1,2x
Flocons de pommes de terre			0,047	3,98x

ÉTUDE PAR LE RÉGIME ALIMENTAIRE DU BÉTAIL
Aucune étude n'a été présentée, vu qu'on ne prévoit pas de résidus en quantités finies dans les produits d'origine animale. Le fardeau alimentaire prévu était de 0,6 et de 0,3 ppm respectivement pour les bovins et le bétail laitier.

Dose dans l'alimentation (ppm)	Maximum de résidus de produit x2 (ppm)			
	Lait	Tissus	Tissus adipeux	Sang
5 (40x)	Aucune étude sur l'alimentation n'a été présentée. On ne prévoit pas de résidus en quantités finies dans les denrées d'origine animale.			
25 (200x)				
50 (400x)				

ÉTUDE PAR LE RÉGIME ALIMENTAIRE DE LA POULE
Aucune étude n'a été présentée, vu qu'il n'y a aucun aliment pour la volaille associé à cette demande.

Dose dans l'alimentation (ppm)	Lait	Tissus	Tissus adipeux	Sang
0,1 (2x)	Aucune étude n'a été présentée, vu qu'il n'y a aucun aliment pour la volaille associé à cette demande			
0,5 (10x)				
1,0 (20x)				

LMR PROPOSÉES

Culture	LMR ou tolérances proposées, suite à l'examen conjoint du zoxamide	
	Canada (ppm)	États-Unis (ppm)
Raisins en grappes	3	3
Raisins secs	15	15
Pommes de terre	0,06	0,06
Pommes de terre : flocons et granulés	0,3	0,3
Pommes de terre : pelure humide	Sans objet	0,1

ÉVALUATION DU RISQUE DE TOXICITÉ CHRONIQUE PAR LE RÉGIME ALIMENTAIRE à l'aide du logiciel DEEM et des données de consommation alimentaire du Continuing Survey of Food Intake by Individuals 1994-1998, DJA = 0,48 mg/kg m. c.; niveau I - utilisation des LMR proposées et d'une valeur par défaut de 10 % pour l'eau.

	Population totale	Tous les petits (< 1 an)	Enfants (1-6 ans)	Enfants (7-12 ans)	Femmes (13-50 ans)	Hommes (20+ ans)	Aînés (55+ ans)
% de DJA	10,4	10,5	11,4	10,5	10,2	10,2	10,3

Annexe IV Évaluation environnementale

Tableau 1 Résumé des données sur le devenir dans un milieu terrestre

Processus du devenir	Effet toxicologique ($t_{½}$)	Interprétation
Hydrolyse	t½ à pH 4 : 15,5 jours t½ à pH 7 : 15,7 jours t½ à pH 9 : 8,1 jours	L'hydrolyse est une voie importante pour la transformation ou la dissipation du zoxamide dans un milieu terrestre.
Phototransformation	TD_{50} = 7 jours sur le sol, principalement par suite de processus microbiens et (ou) hydrolytiques	La phototransformation ne constitue pas une voie de transformation ou de dissipation du zoxamide sur le sol.
Biotransformation aérobie	TD_{50} = 7-14 jours dans le sol	Le zoxamide est classé comme non persistant à légèrement persistant dans le sol, avec des conditions aérobies.
Biotransformation anaérobie	TD_{50} = 15 jours dans le sol	Le zoxamide est classé comme légèrement persistant dans le sol, avec des conditions anaérobies.
Adsorption et désorption	Adsorption : K_{co} = 814-1431 mL/g carbone Désorption : K_{co} = 927-1671 mL/g carbone	Le zoxamide a un faible potentiel de mobilité dans le sol.
Lessivage sur colonne de sol âgé	Aucune étude n'a été présentée	
Dissipation et lessivage au champ	TD_{50} = 4,6-15 jours Aucun résidu du composé initial ni des produits de transformation présent en dessous de la profondeur de sol de 7,5 cm	Le zoxamide n'est pas persistant dans le sol, dans les conditions du champ. Il n'y a pas lessivage notable dans les conditions de l'étude au champ.

Tableau 2 Résumé des données sur le devenir et la transformation dans un milieu aquatique

Processus du devenir	Effet toxicologique	Interprétation
Hydrolyse	t½ à pH 4 : 15,5 jours t½ à pH 7 : 15,7 jours t½ à pH 9 : 8,1 jours	L'hydrolyse est une importante voie de transformation ou de dissipation du zoxamide en milieu aquatique.
Phototransformation	TD_{50} = 15,7 jours dans l'eau	La phototransformation pourrait être une voie de transformation ou de dissipation du zoxamide dans la zone photique d'eaux naturelles claires.
Biotransformation aérobie	TD_{50} = 6-21 jours dans l'eau	Le zoxamide est classé comme non persistant à légèrement persistant dans l'eau, sous des conditions aérobies.

Processus du devenir	Effet toxicologique	Interprétation
Adsorption et désorption	Adsorption : K_{oc} = 814-1431 mL/g carbone Désorption : K_{oc} = 927-1671 mL/g carbone	Il peut y avoir partage du zoxamide vers les sédiments
Dissipation au champ	Aucune étude présentée	

Tableau 3 Résumé des données sur le devenir et la transformation en milieu terrestre

Processus du devenir	Principaux produits de transformation (% du zoxamide appliqué)	Produits de transformation mineurs (% du zoxamide appliqué)
Hydrolyse	RH-150721 (37,6 % à pH 4) RH-24549 (30,9 % à pH 4) RH-141288 (50,2 % à pH 9) RH-129151 (24,5 % à pH 7)	Neuf produits de transformation mineurs, avec des concentrations ≤ 5 % du composé initial appliqué
Phototransformation sur le sol	RH-24549 (22 %) RH-127450 (11 %)	Produit dihydroxylé (6,73 %)
Phototransformation dans l'eau	RH-150721 (15 %) RH-24549 (27,7 %) RH-139432 (42,4 %)	Aucun produit décelé
Biotransformation aérobie dans le sol	RH-139432 (≥ 10 %) RH-24549 (≥ 10 %)	Aucun produit décelé
Biotransformation anaérobie dans le sol	RH-24549 (≥ 10 %) RH-127450 (≥ 10 %)	Détection de neuf produits de transformation, à des concentrations ≤5 % du composé initial appliqué
Biotransformation aérobie dans les sédiments et dans l'eau	RH-127450 (≥ 10 %) RH-163353 (≥ 10 %)	Aucun produit décelé
Dissipation au champ, en milieu terrestre	Produits de transformation majeurs non caractérisés	Produits de transformation mineurs non caractérisés

Tableau 4 Valeurs maximales pour les CEP de zoxamide sur les végétaux et d'autres sources alimentaires immédiatement après l'application à la dose maximale de l'étiquette canadienne, soit 750 g m. a./ha

Segment de l'environnement	Concentration de la masse fraîche (mg m. a./kg)[a]	Rapport masse fraîche/masse sèche	Concentration de la masse sèche (mg m. a./kg)
graminées à feuilles courtes	160,5	3,3[b]	530
feuilles et légumes feuilles	84	19[b]	924

Segment de l'environnement	Concentration de la masse fraîche (mg m. a./kg)[a]	Rapport masse fraîche/masse sèche	Concentration de la masse sèche (mg m. a./kg)
graminées à feuilles longues	73,5	4,4[b]	323,4
cultures fourragères	90	5,4[b]	486
petits insectes	39	3,8[c]	148,2
coques avec graines	8	3,9[c]	31,3
grands insectes	6,7	3,8[c]	25,36
graines et semences	6,7	3,8[c]	25,36
fruits	10,05	7,6[c]	76,4

[a] D'après des corrélations reproduites dans Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973)
[b, c] Rapport masse fraîche/masse sèche extrait de [b]Harris (1975) et [c]Spector (1956)

Tableau 5 Résumé des données de toxicité du zoxamide pour les organismes terrestres

Groupe	Organisme	Étude	CSEO	DL_{50} CL_{50} ou CE_{25}	Degré de toxicité
Avifaune	colin de Virginie	aiguë, orale	2000 mg m. a./kg m. c.	>2000 mg m. a./kg de masse corporelle	pratiquement non toxique
	colin de Virginie	alimentaire	5250 mg m. a./kg d'aliments	>5250 mg m. a./kg d'aliments	pratiquement non toxique
	canard colvert	aiguë, orale	non déterminée	non déterminées	
	canard colvert	alimentaire	2625 mg m. a./kg d'aliments	>5250 mg m. a./kg d'aliments	pratiquement non toxique
	colin de Virginie	reproduction	1000 mg m. a./kg d'aliments	>1000 mg m. a./kg d'aliments	aucun effet significatif lié au traitement
	canard colvert	reproduction	1000 mg m. a./kg d'aliments	>1000 mg m. a./kg d'aliments	aucun effet significatif lié au traitement
Mammifères	rat	aiguë, orale	non déterminée	>5000 mg m. a./kg m. c.	pratiquement non toxique
	rat	cutanée	non déterminée	>2000 mg m. a./kg m. c.	toxicité faible
	rat	respiratoire	non déterminée	>5,3 mg m. a./L	toxicité faible
	chien beagle	subchronique, orale	62 mg m. a./kg m. c. par jour pour ♀	non déterminées	toxique
	rat	reproduction sur 2 générations	2091 mg m. a./kg m. c. par jour	non déterminées	aucun effet nocif lié au traitement

Groupe	Organisme	Étude	CSEO	DL_{50} CL_{50} ou CE_{25}	Degré de toxicité
Organismes du sol	lombric	aiguë	66,7 mg m. a./kg de sol	>1070 mg m. a./kg de sol	toxicité faible
Arthropodes bénéfiques	abeilles domestiques	aiguë, orale	non déterminée	>100 μg m. a./abeille	non toxique
Plantes terrestres	phytotoxicité	Des applications pré-levée ou post-levée allant jusqu'à 500 g m. a./ha ne produisent ni chlorose, ni nécrose, ni malformation, ni inhibition de la croissance chez les 17 espèces de l'étude : maïs, graine de coton, blé, riz, orge, chou, carotte, laitue, melon, oignon, petits pois, colza, seigle, betterave à sucre, tournesol, tomate et soja.			

Tableau 6 Résumé de l'évaluation du risque pour les organismes terrestres

Organisme	Effet	CSEO	CEP	MS	Risque	Mesures d'atténuation
colin de Virginie	reproduction	1000 mg m. a./kg d'aliments	0,95 mg m. a./jour	16	faible	non requises
canard colvert	reproduction	1000 mg m. a./kg d'aliments	5,66 mg m. a./jour	9	faible	non requises
lapin à queue blanche	aigu (étude avec le rat)	DL_{50} > 5000 mg kg m. c.	23,3 mg m. a./jour	-	faible	non requises
musaraigne cendrée	aigu (étude avec le rat)	DL_{50} > 5000 mg kg m. c.	37,05-111,15 mg m. a./jour	-	faible	non requises
campagnol des champs	aigu (étude avec le rat)	DL_{50} > 5000 mg kg m. c.	78,7-127,2 mg m. a./jour	-	faible	non requises
lombric	aigu	aucune donnée présentée	-	-	-	-
abeille domestique	aigu, par contact	>100 μg m. a./abeille	0,92 g m. a./kg	>2000 0	faible	non requises

Tableau 7 Résumé des données de toxicité du zoxamide pour les organismes aquatiques

Groupe	Organisme	Étude	CSEO	CL_{50}, CE_{50} ou CE_{25}	Degré de toxicité
Poissons	truite arc-en-ciel	aiguë	51 μg m. a./L	156 μg m. a./L	élevé
	crapet arlequin	aiguë	non déterminée	>790 μg m. a./L	élevé
	truite arc-en-ciel	premiers stades de la vie	3,48 μg m. a./L	-	élevé
	tête-de-boule	cycle de vie complet	60 μg m. a./L	-	élevé
	Cyprinodon variegatus	aiguë	860 μg m. a./L	>860 μg m. a./L	modéré

Groupe	Organisme	Étude	CSEO	CL_{50}, CE_{50} ou CE_{25}	Degré de toxicité
	Cyprinodon variegatus	premiers stades de la vie	40 µg m. a./L	-	élevé
Invertébrés	puce d'eau	aiguë	780 µg m. a./L	>780 µg m. a./L	élevé
	puce d'eau	chronique	39 µg m. a./L	85 µg m. a./L	élevé
	chironomes	chronique	210 µg m. a./L	-	élevé
	mysidacé d'eau salée	aiguë	17 µg m. a./L	75 µg m. a./L	élevé
	mysidacé d'eau salée	chronique	7,2 µg m. a./L	-	élevé
	formation de la coquille d'huître	aiguë	123 µg m. a./L	715 µg m. a./L	élevé
Algues	algue bleu-vert	aiguë	4,1 µg m. a./L	23 µg m. a./L	élevé
	algue verte	aiguë	860 µg m. a./L	>860 µg m. a./L	élevé
	algue verte	aiguë	7 µg m. a./L	10 µg m. a./L	élevé
	diatomée d'eau douce	aiguë	210 µg m. a./L	>930 µg m. a./L	élevé
	diatomée d'eau de mer	aiguë	490 µg m. a./L	>910 µg m. a./L	élevé
Plantes	lenticule	aiguë	9 µg m. a./L	19 µg m. a./L	élevé

Tableau 8 Résumé de l'évaluation du risque pour les organismes aquatiques

Organisme	Effet	CSEO (µg m. a./L)	CEP (µg m. a./L) (scénario d'aspersion)	MS	Risque	Mesures d'atténuation
Puce d'eau	aigu	780	310	2,5	modéré	zone tampon
	chronique	39	310	0,12	élevé	zone tampon
Mysidacé d'eau salée	chronique	72	310	0,02	très élevé	zone tampon
Poisson : truite arc-en-ciel	aigu	51	310	0,16	élevé	zone tampon
	premiers stades de la vie	3,48	310	0,01	très élevé	zone tampon
Algues vertes	aigu	4,1	310	0,01	très élevé	zone tampon
Lenticule	aigu	9	310	0,03	très élevé	zone tampon

Annexe V Sommaire des études d'efficacité et de pérennité

Tableau 1 Résumé des propositions et des recommandations pour l'étiquette du fongicide Gavel® 75DF

Propositions		Recommandations (basées sur l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Fongicide Gavel® 75DF pour les pommes de terre			
Applications : nombre et calendrier	Faire jusqu'à 10 applications tous les 5-7 jours à pression élevée de la maladie, et tous les 7-10 jours à pression faible. Utiliser une dose faible au début de la saison et une dose élevée après jonction des parties aériennes sur le rang	Faire jusqu'à 6 applications tous les 7 jours	Les données justifient un intervalle de 7 jours entre deux applications à la condition que la dose soit basée sur la pression de la maladie et non sur le stade de croissance
Méthodes d'application	Au sol, aérienne ou chimigation	Ne pas appliquer le produit par chimigation	Uniquement pour pulvérisation au sol ou aérienne. Ajouter le taux de dilution pour la pulvérisation aérienne sur les pommes de terre.
Organisme nuisible	Mildiou, pourriture du tubercule et brûlure alternarienne	La pourriture du tubercule n'est pas acceptable pour homologation.	Supprimer la pourriture du tubercule sur l'étiquette.
Dose	1,7-2,25 kg/ha	Idem	Idem
Gestion de la résistance	Aucune	Le mélange tel que formulé est considéré comme suffisant.	Ajouter les énoncés standards pour la gestion de la résistance selon la directive d'homologation DIR99-06.
Fongicide Gavel® 75DF pour la vigne			
Applications : nombre et calendrier	Faire jusqu'à 6 applications dès que les nouvelles pousses ont 1-4 cm de longueur; répéter à 8-12 cm, et encore à 20-25 cm. Continuer les applications à 7-10 jours d'intervalle, lorsque les conditions sont favorables à la progression de la maladie.	Idem	Idem
Méthodes d'application	Au sol, aérienne ou chimigation	Le produit ne doit pas être pulvérisé par voie aérienne ni par chimigation	Pour pulvérisation au sol seulement
Organisme nuisible	mildiou et pourriture noire	La pourriture noire n'est pas acceptable pour homologation	Supprimer la pourriture noire sur l'étiquette
Dose	2,25-2,8 kg/ha	Les données justifient uniquement 2,25 kg/ha	Supprimer 2,8 kg/ha sur l'étiquette

Propositions		Recommandations (basées sur l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Gestion de l a résistance	Aucune	Le mélange tel que formulé est considéré comme suffisant	Ajouter les énoncés standards pour la gestion de la résistance selon la directive d'homologation DIR99-06.

Tableau 2 Résumé des propositions et des recommandations pour l'étiquette du fongicide Zoxium® 80W

Propositions		Recommandations (basées sur l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Fongicide Zoxium® 80W pour les pommes de terre			
Applications : nombre et calendrier	Faire jusqu'à 10 applications tous les 5-7 jours, à faible dose en début de saison et à dose élevée après jonction des parties aériennes sur le rang	Faire jusqu'à 6 applications tous les 7 jours	Les données justifient un intervalle de 7 jours entre deux applications à la condition que la dose soit basée sur la pression de la maladie et non sur le stade de croissance
Méthodes d'application	Au sol, aérienne ou chimigation	Le produit ne doit pas être appliqué par chimigation	Uniquement pour pulvérisation au sol ou aérienne. Ajouter le taux de dilution pour la pulvérisation aérienne sur les pommes de terre.
Organisme nuisible	mildiou, pourriture du tubercule et brûlure alternarienne	La pourriture du tubercule n'est pas acceptable pour homologation.	Supprimer la pourriture du tubercule sur l'étiquette.
Dose	175-235 g/ha	L'emploi du zoxamide appliqué seul n'est pas acceptable pour homologation. Seul le mélange avec le mancozèbe peut être justifié.	Ajouter sur l'étiquette les instructions pour le mélange en cuve avec le mancozèbe. 175 g de fongicide Zoxium® 80W + 1,5 kg de fongicide Dithane® DG RainShield NT, 235 g de fongicide Zoxium® 80W + 2,0 kg de fongicide Dithane® DG RainShield NT
Gestion de la résistance	Aucune	Le mélange en cuve est considéré comme suffisant	Ajouter les énoncés standards pour la gestion de la résistance selon la directive d'homologation DIR99-06.

Propositions		Recommandations (Résultats de l'évaluation de la valeur)	Commentaires
Fongicide Zoxium® 80W pour la vigne			
Applications : nombre et calendrier	Faire jusqu'à 8 applications en commençant dès que les nouvelles pousses ont 1-4 cm de longueur; répéter à 8-12 cm, et encore à 20-25 cm.. Continuer les applications à 7-10 jours d'intervalle, lorsque les conditions sont favorables à la progression de la maladie.	Idem	Idem
Méthodes d'application	Au sol, aérienne ou chimigation	Le produit ne doit pas être pulvérisé par voie aérienne ni par chimigation	Pour pulvérisation au sol uniquement
Organisme nuisible	mildiou, blanc et pourriture noire	Idem	Idem
Dose	175-280 g/ha	Idem	Idem
	Mélange en cuve avec le fongicide Nova® 40W à la dose spécifiée sur l'étiquette	Idem	Idem
Gestion de la résistance	Après 3 applications, alterner avec un fongicide possédant un mode d'action différent	Alterner après 2 applications.	Modifier l'énoncé pour l'alternance comme suit : « ...après deux applications successives. » Ajouter les énoncés standards pour la gestion de la résistance selon la DIR99-06.

Tableau 3 Recensement des solutions de rechange : mildiou de la pomme de terre

Matière active qualité technique MAQT + CODE	Classification du fongicide		Préparations commerciales, maximum de trois par matière active	Type[3] de mélange	Dose
	Groupe	Mode d'action			
Captane CAP	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Maestro 75DF	s/o	1987-3000 g m. a./ha
			Maestro 80DF	s/o	2000-3000 g m. a./ha
Sulfate de cuivre CUB	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Copper 53W	s/o	2915 g m. a./ha
			Griffin Basicop	s/o	2120-3710 g m. a./ha
Oxychlorure de cuivre CUY	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Oxychlorure de cuivre Gardsman	s/o	2000 g m. a./ha
			Fixed Copper 50W	s/o	2250 g m. a./ha
			Clean Crop Copper Spray	s/o	2750 g m. a./ha

Matière active qualité technique MAQT + CODE	Classification du fongicide		Préparations commerciales, maximum de trois par matière active	Type[b] de mélange	Dose
	Groupe	Mode d'action			
Hydroxyde de cuivre CUZ	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Kocide 101	C	550-1120 g CUZ/ha + 1400-1800 g MCZ/ha
			Kocide DF	C	675-1040 g CUZ/ha + 1400-1800 g MCZ/ha
			Parasol WP	C	550-1250 g CUZ/ha + 1400-1800 g MCZ/ha
Cymoxanil CYO		Inhibition de la synthèse d'acide nucléique et de protéine	Curzate 60DF	F	135 CYO + 1280 CZ g m. a./ha
Diméthomorphe DME	15 + M[a]	Interférence avec la formation de la paroi cellulaire + activité s'exerçant à des sites multiples	Acrobat MZ	F	150 DME + 1500 MCZ g m. a./ha
Anilazine DYR	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Dyrene 50WP	s/o	938-3281 g m. a./1000 L
Manèbe MAN	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Fongicide Dithane® M-22 80% WP	s/o	880-1800 g m. a./ha
			Maneb 80W	s/o	1800 g m. a./ha
			Maneb 75DF	s/o	863-1800 g m. a./ha
Mancozèbe MCZ	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Fongicide Dithane® M-45 80% WP	s/o	880-1800 g m. a./ha
			Fongicide Dithane® DG RainShield NT	s/o	825-1688 g m. a./ha
			Pencozeb 75DF	s/o	825-1688 g m. a./ha
Métalaxyl-M MFN	4 + M	Synthèse d'ARN + activité s'exerçant à des sites multiples	Ridomil Gold MZ 68WP	F	90 MFN + 1440 MCZ g m. a./ha
	4 + M	Synthèse d'ARN + activité s'exerçant à des sites multiples	Ridomil Gold/Bravo Twin-Pak	F	

Matière active qualité technique MAQT + CODE	Classification du fongicide		Préparations commerciales, maximum de trois par matière active	Type[b] de mélange	Dose
	Groupe	Mode d'action			
Métirame MTR	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Polyram 80W	s/o	880-1800 g m. a./ha
			Polyram DF	s/o	880-1800 g m. a./ha
			Polyram 16 Dust	s/o	1920-2240 g m. a./ha
Propamocarbe HCl PHY	I + M	Inconnu + activité s'exerçant à des sites multiples	Tattoo C	F	1012 PHY+ 1012 TET g m. a./ha
Chlorothalonil TET	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Bravo 500	s/o	600-1200 g m. a./ha
			Bravo Ultrex 90 SDG	s/o	630-1170 g m. a./ha
Zinèbe ZIN	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Zineb 80W	s/o	1360-2640 g m. a./ha
			Fongicide Dithane® Z-78	s/o	1688-2813 g m. a./ha
			Zineb 80W	s/o	1600-2400 g m. a./ha

[a] Le second groupe représente l'autre matière active présente dans la préparation (voir dose)
[b] Le type de mélange désigne le mélange formulé (F) ou le mélange en cuve (C)

Tableau 4 Recensement des solutions de rechange : mildiou de la vigne

MAQT + CODE	Classification du fongicide		Préparations commerciales, maximum de trois par matière active	Type[b] de mélange	Dose
	Groupe	Mode d'action			
Azoxystrobine AZY	11	Inhibition de la respiration mitochondriale	Abound Flowable	s/o	200-250 g m. a./ha
			Fongicide Abound	s/o	200-250 g m. a./ha
Captane CAP	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Captan 50-W	s/o	1625-2750 g m. a./ha
			Captan 80W	s/o	1600-2800 g m. a./ha
Sulfate de cuivre CUB	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Fongicide Griffin Basicop	s/o	1590 g m. a. par 1000 L
Oxychlorure de cuivre CUY	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Fongicide d'oxychlorure de cuivre Gardsman 50WP	s/o	1500-3000 g m. a. par 1000 L
			Fixed Copper 50-W	s/o	1500-3000 g m. a. par 1000 L
			Clean Crop Copper Spray	s/o	1500-3000 g m. a. par 1000 L
Dinocap DIN	I	Inconnu	Fongicide Dikar® WP	F	253 DIN + 3960 MCZ g m. a./ha

MAQT + CODE	Classification du fongicide		Préparations commerciales, maximum de trois par matière active	Type[b] de mélange	Dose
	Groupe	Mode d'action			
Folpet FOL	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Folpan 50 WP	s/o	1000 g m. a. par 1000 L
Mancozèbe MCZ	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Fongicide Dithane® M-45	s/o	5400 g m. a./ha
			Manzate 200WP	s/o	5400 g m. a./ha
			Penncozeb 80WP	s/o	5400 g m. a./ha
Métalaxyl M MFN	4 + M[a]	Synthèse d'ARN + activité s'exerçant à des sites multiples	Ridomil Gold/Copper 65W	F	114 MFN + 1362 CUZ g (m. a./ha
			Ridomil Gold MZ 68WP	F	100 MFN + 1600 MCZ g m. a./ha
Métiramе MTR	M	Activité s'exerçant à des sites multiples	Polyram 80W	s/o	1600 g m. a. par 1000 L
			Polyram DF	s/o	1600 g m. a. par 1000 L

[a] Le second groupe représente l'autre matière active présente dans la préparation (voir dose)

[b] Le type de mélange désigne le mélange de la formulation (F) ou le mélange en cuve (C)